

Overview de revisões sistemática e avaliação econômica de antifibróticos (nintedanib e pirfenidona) no tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática – FPI.

Overview of systematic reviews and economic evaluations of antifibrotic in the treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis – IPF.

Agnes Nami Kaminosono¹, Emanuelle Karine Sena Sousa², Ana Maria Ferreira Gillet², *Orenzio Soler³.

1 Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Pará.

2 Faculdade de Farmácia. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Pará.

3 Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Pará.

* Correspondência: Orenzio Soler. Faculdade de Farmácia. Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Pará. Campus Universitário do Guamá. Rua Augusto Corrêa, 01. Guamá. CEP: 66075-110. Belém (PA). Fone: +55 (91)3201-7201. E-mail: orenziosoler@ufpa.br

BACKGROUND

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença pulmonar debilitante, de etiologia desconhecida, heterogênea, de curso clínico imprevisível e fatal. Até o momento poucas opções terapêuticas se mostraram eficazes no seu tratamento de forma a retardar sua progressão e possibilitar maior sobrevida. De acordo com as atuais evidências disponíveis, dos medicamentos até o momento usados para o manejo clínico da FPI, apenas os antifibróticos como nintedanib e pirfenidona apresentaram resultados promissores e portanto, são seguros e efetivos. As evidências atualmente disponíveis sugerem que a pirfenidona apresenta eficácia no risco de morte por todas as causas, bem como no risco de morte por FPI em 1 ano, sendo capaz de reduzir o risco de agravamento do quadro de dispnéia, em comparação com placebo. No que tange ao nintedanib os estudos demonstram retardo na progressão da FPI quando comparado ao placebo e redução significativa no risco de exacerbações agudas. Ambas as drogas parecem ser bem toleradas.

RESUMO

Introdução: O tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática ainda é limitado e desafiador. Diretrizes médicas aconselham o manejo de FPI por meio de medidas não farmacológicas (oxigênio suplementar, reabilitação pulmonar), transplante de pulmão e tratamento farmacológico. Recentemente tal tratamento foi suplementado pelas medicamentos antifibróticos, nintedanib e pirfenidona, que visam melhorar o quadro patológico e promover aumento no tempo de sobrevida dos pacientes. **Objetivo:** Sintetizar evidências científicas sobre a efetividade, segurança e eficiência do uso do nintedanib e da pirfenidona em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática. **Métodos.** Um Overview de Revisões Sistemáticas – com e sem metanálises – e de Estudos de Avaliação Econômica, para a qual se utilizou as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane, Database of Systematic Reviews, Epistemonikos e Google Scholar. O recorte temporal compreendeu o período entre agosto de 2019 e setembro de 2019, fazendo uso dos descritores “Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, “Pirfenidone” “Systematic Review”, “Meta-Analyses” e “Economic Evaluation”, provenientes do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH) e acrescidas dos operadores booleanos “OR” e “AND”. Os estudos foram avaliados para a qualidade metodológica e os resultados apresentados em síntese narrativa. **Resultados.** Um total de 1038 artigos foram recuperados: 12 de Epistemonikos, 53 de Cochrane, 973 a partir de Google Scholar. Destes, foram selecionados 10 artigos: 06 revisões sistemáticas com metanálise, 01 revisão sem metanálise e 3 avaliações econômicas. **Conclusão:** As evidências sugerem que a pirfenidona apresenta eficácia no risco de morte por todas as causas, bem como no risco de morte por FPI em 1 ano, sendo capaz de reduzir o risco de agravamento do

quadro de dispneia, em comparação com placebo. No que tange ao nintedanib os estudos demonstram retardo na progressão da FPI quando comparado ao placebo e redução significativa no risco de exacerbações agudas. Ambas as drogas parecem ser bem toleradas.

Palavras-chave: Fibrose Pulmonar Idiopática, antifibróticos, nintedanib, pirfenidona, overview, revisão sistemática.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é um tipo de pneumonia intersticial crônica fibrosante, de causa desconhecida que corresponde ao padrão histológico e radiológico da Pneumonia Intersticial Usual (PIU); associada à piora funcional respiratória progressiva e taxas elevadas de mortalidade (Baddini-Martinez et al., 2015). A doença é limitada aos pulmões e ocorre primariamente em homens mais velhos (a partir da quinta década) sendo caracterizada pela piora progressiva da dispneia e da função pulmonar em associação com um mau prognóstico. Como uma doença progressiva, a FPI compromete seriamente a qualidade de vida relacionada a saúde e reduzida tolerância ao exercício (Corte et al., 2015).

Nos Estados Unidos, a prevalência estimada tem uma variação entre 14 e 27,9 casos por 100.000 habitantes, usando uma definição de caso mais restrita, e entre 42,7 e 63 casos por 100.000 habitantes usando uma definição de caso mais abrangente. A prevalência estimada na Europa varia de 1,25 a 23,4 por 100.000 habitantes. A incidência anual de fibrose pulmonar idiopática nos Estados Unidos foi estimada de 6,8 a 8,8 por 100.000 habitantes usando uma definição de caso restrita e 16,3 a 17,4 por 100.000 habitantes usando definição de caso mais abrangente, enquanto na Europa a variação de incidência anual foi de 0,22 a 7,4 por 100.000 habitantes (Nalysnyk et al., 2012).

No Brasil, foi realizado estudo de análise de dados de incidência e mortalidade disponíveis no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), relativos ao período de 1996 a 2010. Foi observada uma elevação progressiva dos dois parâmetros ao longo do período. No ano de 2010, a incidência de fibrose pulmonar idiopática foi de 4,48 casos por 1.000.000 de habitantes, enquanto a mortalidade foi de 12,11 óbitos por 1.000.000 de habitantes. Não sendo possível fazer análise direta sobre dados de prevalência da doença no Brasil devido à carência de dados nacionais (Baddini-Martinez J & Pereira CA, 2015).

Potenciais fatores de risco desencadeadores que tem sido implicado na patogênese da doença incluem tabagismo, lesão causada por refluxo gástrico, infecções virais, exposição ambiental/ocupacional a poeiras inorgânicas (metal, madeira, sílica) e poluição do ar (Meyer KC, 2017).

O tratamento da FPI ainda é limitado e desafiador. Diretrizes médicas aconselham o manejo de FPI por meio de medidas não farmacológicas (oxigênio suplementar, reabilitação pulmonar), transplante de pulmão e tratamento farmacológico. Recentemente tal tratamento foi suplementado pelas medicamentos antifibróticos, nintedanib e

pirfenidona, que visam melhorar o quadro patológico e promover aumento no tempo de sobrevida dos pacientes:

- Nome comercial: Ofev® (Esilato de Nintedanib) - Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda. Apresentado na forma de cápsulas moles de 100 mg e 150 mg; embalagem com 60 cápsulas. Pertence ao grupo farmacológico dos inibidores de tirosina quinase, atuando como inibidor intracelular de múltiplos alvos dessa enzima / receptor farmacológico. O mecanismo de ação envolve sua interação ao sítio de ligação intracelular do ATP nos receptores do Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGFR), além de antagonizar os receptores do Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGFR) e os receptores do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGFR), resultando no bloqueio da auto fosforilação desses receptores e a inibição da cascata de sinalização celular subsequente. Por conseguinte, inibe a fosforilação da proteína quinase B (AKT) e da quinase regulada por sinal extracelular (ERK1/2). O VEGF estimula a angiogênese e PDGF estimula a proliferação de fibroblastos. Desta forma, a ação do nintedanib resulta na redução da proliferação, migração e sobrevivência de fibroblastos e também atenua potencialmente a angiogênese no pulmão (Wollin et al., 2015).
- Nome comercial: Esbriet® (Roche). Apresentado na forma de cápsulas gelatinosas duras de 267 mg em frasco com 270 cápsulas. A pirfenidona pertence ao grupo farmacológico dos antifibróticos. É uma pequena molécula que exibe ação anti-inflamatória e antifibrótica. Apesar de não possuir o mecanismo de ação totalmente elucidado, os estudos apontam que ela reduz o Fator de Crescimento Transformador β (TGF- β), o Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas (PDGF), o Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF), assim como o Fator de Necrose Tumoral α (TNF α), a interleucina 1 β (IL-1 β) e a proteína quimiotática de monócitos^{13,14}. Além disso, exibe propriedades antioxidantes (varredura de Espécies Reativas de Oxigênio- EROS), que contribui para seu efeito anti-inflamatório e estes por sua vez, podem contribuir para alguns dos seus efeitos antifibróticos (Giri et al., 1999).

Importante registrar que a estratégia terapêutica para o tratamento para Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), ainda não foi incorporado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), sendo a forma de acesso – até o presente momento – conseguida por meio de judicialização.

Sabe-se que o desenvolvimento de um medicamento não termina quando o fabricante recebe uma autorização de comercialização. Reconhece-se, também, a necessidade de se promover a farmacovigilância, após o registro de um novo medicamento; possibilitando, assim, que o perfil de segurança dos medicamentos seja sempre atualizado.

As inovações tecnológicas, em especial os novos medicamentos, desenvolvidos pela indústria farmacêutica, provenientes dos conhecimentos da biotecnologia e genética sem precedentes, proporciona expectativas quanto à previsibilidade das consequências do uso dessas inovações para a humanidade. Por isso, acompanhar a utilização dos medicamentos para agregar novos conhecimentos ao perfil de segurança, passa a ser um desafio de uma sociedade sem fronteiras, que compartilha o consumo desses medicamentos e, conseqüentemente, dos problemas decorrentes.

OBJETIVO

Sintetizar evidências científicas sobre a efetividade, segurança e eficiência do uso do nintedanib e da pirfenidona em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática.

MÉTODOS

Estratégia de pesquisa

Um Overview de Revisões Sistemáticas – com e sem metanálises – e de Estudos de Avaliação Econômica, para a qual se utilizou as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane, Database of Systematic Reviews, Epistemonikos e Google Scholar. O recorte temporal compreendeu o período entre agosto de 2019 e setembro de 2019, fazendo uso dos descritores “Idiopathic Pulmonary Fibrosis”, “Pirfenidone” “Systematic Review”, “Meta-Analyses” e “Economic Evaluation”, provenientes do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH) e acrescidas dos operadores booleanos “OR” e “AND”.

Pergunta norteadora: Há evidências científicas sobre a efetividade, segurança e eficiência do uso do nintedanib e da pirfenidona em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática? De acordo com as orientações PICO (SANTOS et al., 2007), foram incluídos estudos com as seguintes características: População (P) População infantil, jovem e adulta.; Intervenção (I): Estratégias efetivas e seguras de prescrição, dispensação, administração e uso racional de medicamentos antifibróticos; Controle (C): Nenhuma intervenção farmacêutica ou qualquer outra intervenção; e Desfecho (O): Os resultados clínicos, epidemiológicos, humanistas e econômicos. Não foram aplicados limites de idioma da publicação e o período pesquisado foi entre 2015 e 2019. Revisões narrativas, *guidelines* e opiniões de especialistas não foram consideradas. Deu-se preferência para

as revisões sistemáticas com e sem metanálise e estudos de avaliações econômicas (Material Suplementar 1).

Processo de Revisão

Seleção, categorização e extração de dados

O processo de categorização, extração e seleção de estudos seguiram os métodos de Colaboração Cochrane para Revisões Sistemáticas (HIGGINS; GREEN, 2011). As referências foram importados para o *Mendeley Reference Manager* (MENDELEY et al., 2017). Os estudos recuperados foram importados para a plataforma *on-line* do *Rayyan QCRI* (OUZZANI et al., 2016). Os títulos e resumos dos estudos recuperados foram selecionados de forma independente por quatro colaboradores (KAN; GAMF, SEKS, SO). Todas as divergências foram resolvidas por consenso entre os autores. O processo de seleção foi documentado, sendo apresentado no Fluxograma PRISMA (MOHER et al., 2009) (Figura 1).

Um formulário de extração foi usado, incluindo as informações de interesse: Nome dos autores. Ano de publicação. Delineamento. Objetivo. Intervenções avaliadas. Desfechos. Resultados. Avaliação da Qualidade. Avaliação do Viés. Último ano de busca. Inclusão de países de baixa e média renda; em especial o Brasil. Equidade ou análise de subgrupos. Lacunas. Perguntas não respondidas. Métodos estatísticos usados. Limitações do estudo. Conflitos de interesses.

Para a categorização das intervenções foi utilizado o critério de comparação entre os medicamentos antifibróticos: nintedanib e pirfenidona. Como critérios de resultados se utilizou os desfechos clínicos (Tabela 1), humanísticos, epidemiológicos e econômicos (Tabela 2). Definições e conceitos estão disponíveis em Material Suplementar 2.

Artigos excluídos

No total, foram recuperados 1.038 registros: 12 do Epistemonikos, 53 da Cochrane, 973 Google Scholar em Saúde, sendo que do não foi recuperado nenhum artigo na Health Systems Evidence. 12 duplicatas foram removidas, restando 1.026 registros. Os títulos e resumos dos estudos elegíveis foram avaliados de forma independente por dois revisores (OS; KAN, GAMF e SEKS). 970 artigos foram excluídos na triagem, justificados por inadequações dos tipos de desfechos, população alvo, desenho e/ou tipo

do estudo e tipo de publicação. 56 artigos foram pré-selecionados a partir dos critérios de inclusão. Após a leitura completa dos textos, 44 artigos foram excluídos, em função dos cenários, tipos de intervenções e dos desfechos. Por fim, 10 artigos foram selecionados para este *overview* (Material Suplementar 3).

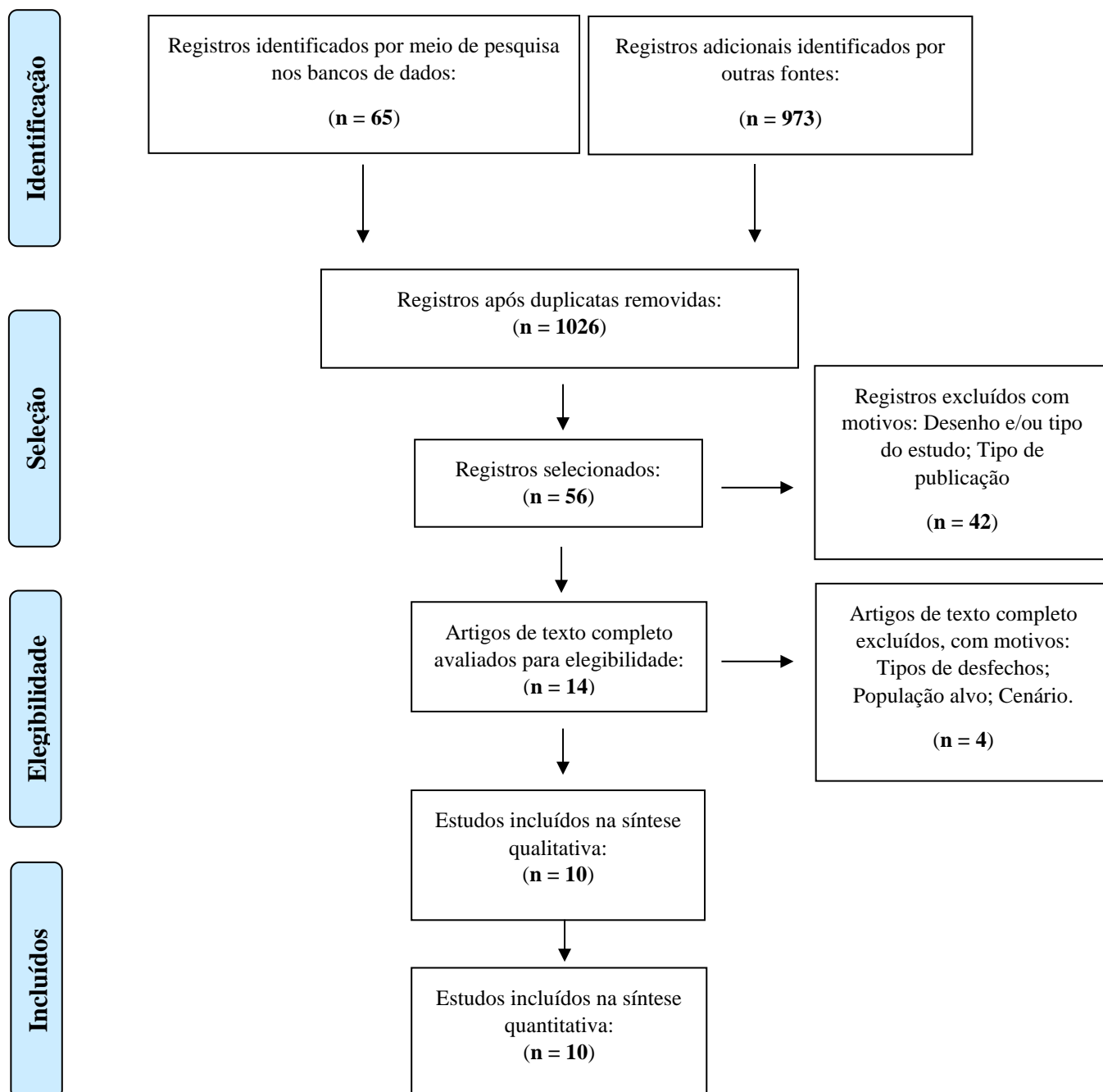


FIGURA 1 | Fluxograma representando o processo de seleção das publicações incluídas na revisão. Adaptado de Moher et al. 2009. Informações complementares: www.prisma-statement.org

Síntese de dados

Uma síntese narrativa foi elaborada, contendo as descrições das intervenções e das evidências identificadas, incluindo os principais achados para o objetivo desta revisão.

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Para avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas selecionadas foi usada a ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR) (SHEA et al., 2007) e a de Avaliação de Estudos de Avaliação Econômica (SILVA et al., 2014) para avaliar a qualidade Estudos de Avaliação Econômica (AEES). Uma nota foi atribuída a cada RS a partir da soma de todas as respostas positivas aos quesitos do questionário. Classificaram-se as revisões incluídas como de alta qualidade aquelas com pontuação entre 8 - 11, de qualidade média com pontuação 4 - 7, e de baixa qualidade com pontuação 0 - 3. Em caso de estudos com baixa pontuação no AMSTAR, realizaram-se análises de sensibilidade para determinar o potencial risco de viés (Material Suplementar 4 e Material Suplementar 5).

Aspectos de equidade

Para os estudos incluídos foram considerados os aspectos de equidade, ou seja, a presença de abordagens e registros de questões relacionadas as diferenças injustas quanto as doenças e os seus desfechos a partir do framework PROGRESS, que inclui o local de residência, raça/etnia/cultura/idioma, ocupação, sexo/gênero, religião, educação, estado socioeconômico, e capital social (O'NEILL et al., 2014). O objetivo do uso do PROGRESS foi identificar se nos estudos incluídos houve abordagens e/ou se foram reportadas questões relacionadas às diferenças injustas nos desfechos de interesse, visando conduzir pesquisas e/ou adaptar evidências de pesquisa para informar o planejamento de novas intervenções.

RESULTADOS

Perfil e características das revisões

10 artigos foram selecionados para esta síntese após critérios de inclusão, sendo 07 revisões sistemáticas, com e sem metanálise, e 3 avaliações econômicas. Os estudos foram publicados entre 2015 e 2019 e não houve restrição quanto a língua e países pesquisados. Os países onde foram realizados os estudos primários nestas revisões incluem os europeus (Reino Unido, França), americano (Estados Unidos da América) e Asiáticos (Japão); ou seja em países de alta renda (Material Suplementar 6).

Categorias de intervenções e desfechos

Com base no que foi relatado, adotou-se a categorização das intervenções e desfechos. Para as categorias de intervenções foram categorizadas as evidências para desfechos clínicos, epidemiológicos, humanísticos e econômicos (Tabela 1 e Tabela 2).

Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Foram analisadas sete Revisões Sistemáticas, das quais 06 (seis) são de alta qualidade e 01 (uma) de qualidade média, que avaliaram o uso dos antifibróticos; além de 03 estudos e avaliação econômica. A qualidade metodológica média das revisões sistemáticas analisadas foi de 8,33 sendo a mínima de 4 e máxima de 11 pontos. Dessa forma, pode-se inferir que o rigor científico das revisões sistemáticas é alto ao avaliar o escore máximo da ferramenta de medição AMSTAR (11 pontos). Quanto aos *scores* das Revisões Sistemáticas obtidos pela aplicação do AMSTAR, variaram entre baixa e alta qualidade (Material Suplementar 4). Já para os Estudos de Avaliação Econômica obtidos pela aplicação do AEAE foram de alta qualidade (Material Suplementar 5).

Em tempo, infere-se, que o grau de não cumprimento dos critérios AMSTAR pode estar relacionado ao ano de publicação do artigo, uma vez que quanto mais antigo, menor a pontuação obtida. Os critérios AMSTAR menos cumpridos, em ordem crescente, foram: lista de estudos (incluídos e excluídos), métodos para combinar os resultados dos estudos, a avaliação e documentação da qualidade científica dos estudos incluídos, a avaliação da probabilidade de viés de publicação, literatura cinzenta como critério de inclusão e declaração de conflitos de interesses.

TABELA 1 | Mapa de evidências sobre intervenções para os desfechos clínicos

INTERVENÇÕES	DESFECHOS CLÍNICOS					
	Efeitos adversos	Capacidade vital forçada (FVC%)	Exacerbação aguda	Sobrevida livre de progressão (PFS)	Piora da função pulmonar	Teste de distância caminhada de seis minutos (6MWT)
Estratégias segura e efetiva acerca do uso de nintedanib	(5); (9); (11)	(6); (11)	(2), (5); (6)	(5); (9); (11)	*	*
Estratégias segura e efetiva acerca do uso de pirfenidona	(1); (9); (11)	(1); (11)	(1); (11)	(1); (11)	(1)	(1)

Legenda: As referências entre parênteses indicam os estudos que apresentaram evidências para cada intervenção/desfecho estudado. * Não foi estudado e/ou não há evidências.
 Fonte: Intervenções farmacêuticas em nível comunitário para reduzir riscos de polifarmácia em idosos: uma visão global de revisões sistemáticas e de avaliações econômicas.

TABELA 2 | Mapa de evidências sobre intervenções para os desfechos de acesso aos serviços, epidemiológicos, humanísticos e econômicos

INTERVENÇÕES	DESFECHOS EPIDMIOLÓGICOS	DESFECHOS HUMANÍSTICOS	DESFECHOS ECÔNOMICOS
	Mortalidade	Melhoria da qualidade de vida	Redução de custos de medicamentos
Estratégias segura e efetiva acerca do uso de Nintedanib	(2); (5); (6); (9); (11);	(8)	(3); (4); (8)
Estratégias segura e efetiva acerca do uso de Pirfenidona	(1); (9); (11);	(8)	(3); (4); (8)

Legenda: As referências entre parênteses indicam os estudos que apresentaram evidências para cada intervenção/desfecho estudado. * Não foi estudado e/ou não há evidências.
 Fonte: Intervenções farmacêuticas em nível comunitário para reduzir riscos de polifarmácia em idosos: uma visão global de revisões sistemáticas e de avaliações econômicas.

Resultados reportados

Síntese das evidências sobre intervenções relacionadas a desfechos clínicos

A seguir serão descritos os resultados apresentados na Tabela 1, a qual apresenta os efeitos das categorias de intervenções quanto a estratégias segura e efetiva acerca do uso de nintedanib e estratégias segura e efetiva acerca do uso de pirfenidona associados aos desfechos clínicos relacionados a efeitos adversos, Capacidade Vital Forçada (FVC%), Exacerbação Aguda, Sobrevida Livre de Progressão (PFS), Piora da Função Pulmonar, Teste de Distância Caminhada de Seis Minutos (6MWT).

Intervenções relacionadas a estratégias segura e efetiva acerca do uso de nintedanib

Rogliani et al. (2016), confirmam que tanto a pirfenidona quanto o nintedanib reduzem a progressão da FPI com um perfil de segurança semelhante, embora o nintedanib pareça ser mais efetivo na redução do risco de exacerbações e taxa de mortalidade.

Segundo Loveman et al. (2015) destacam que em comparação indireta, o nintedanib esteve associado a um melhor resultado na desaceleração do declínio da FVC do que da pirfenidona; sendo um achado robusto nas análises de sensibilidade. Comparado com o placebo, o nintedanib foi estatisticamente melhor na proteção contra exacerbações agudas e atraso no declínio da função pulmonar.

Intervenções profissionais relacionadas a Estratégias segura e efetiva acerca do uso de Pirfenidona

Ren et al. (2017), Rogliani et al. (2016) demonstraram que a pirfenidona pode reduzir a progressão da doença, avaliada pelo declínio da CVF na FPI. A pirfenidona representa uma opção de tratamento adequada para pacientes com FPI.

Jeldres et al. (2017) demonstram evidências clínicas, que embora esteja associado a frequentes efeitos adversos gastrointestinais e cutâneos, geralmente não são graves. A pirfenidona diminui a progressão da doença e a mortalidade na fibrose pulmonar idiopática. Neste estudo, a análise conjunta mostrou que a diferença entre dois grupos foi estatisticamente significativa em termos de mortalidade por qualquer causa e mortalidade

relacionada à FPI, indicando que a pirfenidona poderia reduzir mortalidade por qualquer causa e mortalidade relacionada à FPI.

Síntese das evidências sobre intervenções relacionadas a desfechos epidemiológicos, humanísticos e econômicos

Apresenta-se, a seguir, os efeitos das categorias de intervenções quanto a estratégias segura e efetiva acerca do uso de nintedanib e estratégias segura e efetiva acerca do uso de pirfenidona associados aos desfechos epidemiológicos (mortalidade), humanísticos (melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde) e econômicos (redução de custos de tratamentos) (Tabela 2).

Intervenções profissionais relacionadas a estratégias segura e efetiva acerca do uso de nintedanib

Nintedanibe e pirfenidona foram amplamente equivalentes nos custos estimados e nos benefícios de qualidade de vida relacionados à saúde em uma comparação pareada, sendo a N-Acetilcisteína se apresentando dominada pelo tratamento de referência.

Para Rochweg et al. (2016), os resultados sugerem maior benefícios do nintedanibe e pirfenidona em comparação com outros tratamentos, enquanto que não houve diferença significativa ao comparar essas duas intervenções.

Intervenções profissionais relacionadas a estratégias segura e efetiva acerca do uso de pirfenidona

Aravena et al. 2015 observaram a redução em todas as causas de mortalidade (RR 0,52 IC 0,32-0,88) e mortalidade relacionada à FPI (RR 0,32; IC 0,14– 0,75); piora da FPI (RR 0,64; IC 0,50-0,83) e exacerbação aguda (RR 0,72; IC 0,30–1,66) respectivamente. Além disso, houve uma diminuição na sobrevida livre de progressão (PFS) (RR 0,83 CI 0,74-0,92) com o uso de pirfenidona em comparação com placebo

Ho et al. (2017) e Clay et al. (2019), demonstraram que os resultados de custo-efetividade para a pirfenidona foi dominante quando comparada ao Best Supportive Care -BSC (melhor cuidado de suporte), demonstrando ser mais eficiente e menos onerosa em comparação com o nintedanib.

Jeldres et al. (2017) demonstram evidências que a pirfenidona diminui a progressão da doença e a mortalidade na fibrose pulmonar idiopática.

Aspectos de equidade

Quanto aos aspectos de equidade, observou-se que os critérios descritos se restringem ao local de residência quanto aos países de alta, média e baixa renda; isto, é sem mencionar se vivem em zona urbana ou rural, raça/etnia/cultura/idioma e sexo/gênero (Tabela 3). Assim, em geral, os estudos incluídos não abordaram a equidade nem a análise de subgrupos para a identificação de diferenças relacionadas aos fatores socioeconômicos.

TABELA 3 - PROGRESS framework

ARTIGO	EQUIDADE: Abordagens e relatos de questões de equidade							
	P	R	O	G	R	E	S	S
Aravena et al. 2015 (01)	(+)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Canestaro et al. 2016 (02)	(-)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Clay et al. 2019 (03)	(+)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Ho et al. 2017 (04)	(-)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Jeldres et al. 2017 (05)	(-)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Loverman et al. 2015 (06)	(-)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Ren al. 2017 (07)	(+)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Rinciog et al. 2017 (08)	(-)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Rochweg et al. 2016 (09)	(+)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Rodríguez-Portal et al. 2018 (10)	(-)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Rogliani et al. 2016 (11)	(+)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-
Sköld et al. 2017 (12)	(+)	(-)	(-)	♀♂	(-)	(-)	(-)	-

Legenda: **P** = Local de residência; **R** = Raça/etnia/cultura/idioma; **O** = Ocupação; **G** = Sexo/gênero; **R** = Religião; **E** = Educação; **S** = Estado socioeconômico; **S** = Capital social.

(+) = País de alta, média e baixa renda, sem mencionar se vivem em zona urbana ou rural.

(-) = Sem informação.

♂ = masculino; ♀ = feminino.

* = Brancos e não brancos; ** = Educação não formal; *** = Problema de mobilidade; **** = Vivendo como casal;

***** = Casa própria

Fonte: Intervenções farmacêuticas em nível comunitário para reduzir riscos de polifarmácia em idosos: uma visão global de revisões sistemáticas e de avaliações econômica.

LIMITAÇÕES

Este *overview* utilizou métodos sistemáticos para identificar e fornecer uma síntese da literatura global atualizada sobre as estratégias efetivas, seguras e eficientes do uso de nintedanib e pirfenidona como antifibróticos para o tratamento de FPI.

Registra-se, como limitação desse estudo o fato de os resultados encontrados não terem permitido a comparação entre os estudos, qualidade das evidências apresentadas e de conflitos éticos. Há possibilidade de se ter perdido revisões sistemáticas potencialmente elegíveis devido as distintas sinonímias dos descritores chaves. Desfechos específicos importantes como sobrevida, não foram passíveis de avaliação devido ao tempo de estudo.

Autores, das revisões sistemáticas selecionadas, alertam para se ter cautela com a interpretação dos resultados; especialmente em face da dificuldade de agregar dados e da heterogeneidade dos estudos quanto a variação, tipos, intensidade e multiplicidade de indicadores e uso de síntese narrativa, uma vez que não foi possível metanálises.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Partindo-se do pressuposto que a eficácia, segurança, efetividade e eficiências são quesitos críticos para a tomada de decisão, objetivou-se identificar e integrar as principais evidências científicas disponíveis relacionadas à utilização dos antifibróticos nintedanib e pirfenidona para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI). Enquanto recurso terapêutico, atualmente a pirfenidona e o nintedanib são os únicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) conforme RESOLUÇÃO - RE Nº 1.548, DE 10 DE JUNHO DE 2016 e RESOLUÇÃO - RE Nº 2.958, DE 23 DE OUTUBRO DE 2015, respectivamente, sendo amplamente recomendadas por outras agências reguladoras internacionais (National Institute for Health and Care Excellence – NICE ; Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health – CADTH; Scottish Medicines Consortium – SMS; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBS) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. - Infarmed). Logo, um embasamento científico de qualidade é fundamental para dar suporte as suas indicações.

As revisões sistemáticas incluídas neste *overview* apontaram benefícios dos antifibróticos pirfenidona e o nintedanib. A FPI é uma doença pulmonar debilitante, de etiologia desconhecida, heterogênea, de curso clínico imprevisível e fatal. Até o momento

poucas opções terapêuticas se mostraram eficazes no seu tratamento de forma a retardar sua progressão e possibilitar maior sobrevida.

De acordo com as evidências disponíveis, dos medicamentos até o momento usados no manejo clínico da FPI, apenas os antifibróticos como nintedanib e pirfenidona apresentaram resultados promissores e; portanto, são seguros e efetivos. As evidências sugerem que a pirfenidona apresenta eficácia no risco de morte por todas as causas, bem como no risco de morte por FPI em 1 ano, sendo capaz de reduzir o risco de agravamento do quadro de dispneia em comparação com placebo (Aravena et al., 2015). No que tange ao nintedanib os estudos demonstram retardo na progressão da FPI quando comparado ao placebo e redução significativa no risco de exacerbações agudas. Ambas as drogas parecem ser bem toleradas (Loverman et al., 2015).

Recentemente, observa-se uma quebra extraordinária de paradigma no tratamento da FPI, de uma era onde os pacientes eram tratados apenas com combinações de medicamentos, baseadas em artigos e pequenos ensaios clínicos com insuficiente evidência real dos efeitos, para o desenvolvimento de duas medicamentos antifibróticos que claramente diminuem a progressão da doença (Sköld et al., 2017). Ademais, é claro que o modo de estabelecer novas opções de tratamento seria conduzir ensaios clínicos controlados randomizados. Há, ainda, limitações de evidências quanto a eficácia dos medicamentos em longo prazo; assim como, aos desfechos de sobrevida, melhora da qualidade de vida e a redução de episódios de deterioração aguda (Rochweg et al., 2016).

Por fim, não foram localizados estudos significativos que comparem diretamente nintedanib a pirfenidona; sendo as comparações feitas com placebo ou comparações indiretas.

Declaração de responsabilidade

O conteúdo da revisão é de exclusiva responsabilidade dos autores individuais, não refletindo as opiniões do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que a pesquisa foi conduzida na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que possam ser interpretados como um potencial conflito de interesses.

Fonte de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Agradecimentos

Ao Departamento Estadual de Assistência Farmacêutica. Secretaria de Estado de Saúde do Pará. Governo do Estado do Pará.

MATERIAL SUPLEMENTAR

- Material Suplementar 1 | Estratégias de busca.
- Material Suplementar 2 | Definições relacionadas a Fibrose Pulmonar Idiopática.
- Material Suplementar 3 | Relação dos artigos excluídos.
- Material Suplementar 4 | Quadros de avaliação da qualidade de revisões sistemáticas múltiplas (AMSTAR).
- Material Suplementar 5 | Quadros de avaliação de estudos de avaliação econômica (AEAE).
- Material Suplementar 6 | Perfil e características dos artigos selecionados.

REFERÊNCIAS

1. Aravena, C., Labarca, G., Venegas, C., Arenas, A., & Rada, G. (2015). Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 10(8), e0136160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136160>
2. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima ML, Rufino R. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *J Bras Pneumol*. 41 (5): 454-466. 2015.
3. Baddini-Martinez J, Pereira CA. Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil? *J Bras Pneumol*. 41 (6): 560-561. 2015.
4. Canestaro, W. J., Forrester, S. H., Raghu, G., Ho, L., & Devine, B. E. (2016). Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis systematic review and network meta-analysis. *Chest*, 149(3), 756–766. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.013>
5. Clay, E., Cristeau, O., Chafaie, R., Pinta, A., Mazaleyrat, B., & Cottin, V. (2019). Cost-effectiveness of pirfenidone compared to all available strategies for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in France. *Journal of Market Access & Health Policy*, 7(1), 1626171. <https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1626171>
6. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coek C, et. al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Research*. 16: 116. 2015.

7. Giri, S.N.; Leonard, S.; Shi, X.; Margolin S.B.; Vallythan, V. Effects of pirfenidona on the generation of reactive oxygen species in vitro. *J. Environ Pathol Toxicol Oncol*, 18(30); 1923.1999.
8. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Volume 4 de Wiley Cochrane Series. (2011) John Wiley & Sons. ISBN 1119964792, 9781119964797. 672 p.
9. Ho, R., Rufino, C., Oliveira, C., Lisondo, C., & Alves, M. (2017). Análise de custo-efetividade de pirfenidona em comparação a nintedanibe no tratamento de fibrose pulmonar idiopática na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia Da Saúde*, 9(Suppl1), 89–95. <https://doi.org/10.21115/jbes.v9.suppl1.89-95>
10. Jeldres, A., & Labarca, G. (2017). Is pirfenidone effective for idiopathic pulmonary fibrosis? *Medwave*, 17(Suppl1), e6844–e6844. <https://doi.org/10.5867/medwave.2017.6844>
11. Loveman, E., Copley, V. R., Scott, D. A., Colquitt, J. L., Clegg, A. J., & O'Reilly, K. M. (2015). Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 15(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0034-y>
12. Mendeley JA, Thomson M, Coyne RP. (2017). January 16. How and when to reference. Retrieved from <https://www.howandwhentoreference.com>
13. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: Epidemiology, Pathogenesis and Diagnosis. *Expert Rev Respir Med*. 11(5): 343-359. 2017.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* (2009) 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
15. O'Neill J, Tabish H, Welch V et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 56–64.
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
17. Ren, H., Wang, K., Yang, H., & Gao, L. (2017). Efficacy and adverse events of pirfenidone in treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Saudi Medical Journal*, 38(9), 889–894. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.9.19349>
18. Richeldi, L.; du Bois, R. M.; Raghu, G.; Azuma, A.; Brown, K. K.; Costabel, U.; Cottin, V.; Flaherty, K.R.; Hansell, D.M.; Inoue, Y.; Kim, D.S.; Kolb, M.; Nicholson, A.G.; Noble, Paul. W.; Selman, M.; Taniguchi, H.; Brun, M.; Le Maulf, F.; Girard, M.;

19. Rinciog, C., Watkins, M., Chang, S., Maher, T. M., LeReun, C., Esser, D., & Diamantopoulos, A. (2017). A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmacoeconomics*, 35(4), 479–491. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0480-2>
20. Rochweg, B., Neupane, B., Zhang, Y., Garcia, C. C., Raghu, G., Richeldi, L., ... Schünemann, H. (2016). Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a network meta-analysis. *BMC Medicine*, 14(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0558-x>
21. Rodríguez-Portal, J. A. (2018). Efficacy and Safety of Nintedanib for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Update. *Drugs in R and D*, 18(1), 19–25. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0221-9>
22. Rogliani, P., Calzetta, L., Cavalli, F., Matera, M. G., & Cazzola, M. (2016). Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 40, 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2016.07.009>
23. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [online] (2007) 15(3):508-511. ISSN 1518-8345. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
24. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* (2007) 7(10). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>
25. Silva EM, Galvão TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Publica* (2014) 35(3):219–27. ISSN: 1680-5348
26. Sköld, C. M., Bendstrup, E., Myllärniemi, M., Gudmundsson, G., Sjöheim, T., Hilberg, O., ... Ferrara, G. (2017). Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *Journal of Internal Medicine*, 281(2), 149–166. <https://doi.org/10.1111/joim.12571>
27. Stowasser, S.; Schlenker-Herceg, R.; Disse, B.; Collard, H. R. M. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N. Engl. J. Med* 370 (22): 2071-2082. 2014.
28. Wollin, L.; Wex, E.; Pautsch, A.; Schnapp, G.; Hostettler, K. E.; Stowasser, S.; Kolb, M. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; In press | DOI: 10.1183/09031936.00174914.