

EFICÁCIA DOS NOVOS MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

EFFECTIVENESS OF NEW DRUGS IN THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Lucas Rigon de Carvalho¹
Kleber Pellucci²

1 Médico formado pela Faculdade Santa Marcelina FASM.

2 Prof. Dr. Da Disciplina de Pneumologia da Faculdade Santa Marcelina e Orientador do trabalho.

Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina apresentado à Faculdade Santa Marcelina de Itaquera.

Recebido para publicação: 2022

Aprovado pelo COPEFASM – Comitê de orientação a Pesquisa da Faculdade Santa Marcelina, P079/2020.

Endereço para correspondência:
kleber.pellucci@santamarcelina.edu.br

RESUMO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma das formas de apresentação das doenças pulmonares intersticiais e é caracterizada por seu aspecto crônico, fibrosante e limitado ao pulmão. A FPI costuma cursar com perda progressiva da função pulmonar, podendo evoluir para óbito. Dados do SUS, no Brasil, indicam que, desde 1996, a incidência e a mortalidade vêm aumentando progressivamente. As abordagens farmacoterápicas com os novos agentes antifibróticos mudaram positivamente o manejo da FPI, levando à sua aprovação pela FDA em 2014 e pela ANVISA no Brasil, em 2016. Apesar de avanços recentes, ainda há a necessidade de novas pesquisas e de se promover o aumento de conhecimento da doença no meio médico e na sociedade como um todo. O presente estudo buscou rever as principais atualizações sobre o tema, de modo a contribuir para os desafios atuais e futuros da FPI. O objetivo deste trabalho é analisar, por meio de literatura científica pré-selecionada, a eficácia dos novos medicamentos para o tratamento da FPI. Metodologicamente, trata-se de uma pesquisa bibliográfica retrospectiva, descritiva, exploratória nas vertentes quantitativa e qualitativa. Deu-se início à coleta de dados entre os meses de janeiro de 2019 e dezembro de 2019. As buscas nos bancos de dados foram realizadas, utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em ciências de saúde (DeCs) criados pela biblioteca virtual em saúde (BVS). Os Descritores testados foram: "idiopathic pulmonary fibrosis"; "therapy" "drug therapy", "nintedanib" e "pirfenidone". Como resultado, ambas as medicações apresentaram benefícios consideráveis no tratamento da FPI em diversos aspectos; contudo ainda há a falta de dados que demonstrem impacto significativo no prognóstico; os dados quantitativos mostraram benefícios em 82,35% dos estudos selecionados, enquanto dados prognósticos favoráveis foram citados apenas em 52,95% dos estudos analisados; portanto, os novos medicamentos, Nintedanibe e Pirfenidona, segundo a comunidade científica, apresentam boa eficácia no que se refere ao progresso da doença e ao perfil farmacológico de alta segurança e tolerabilidade; entretanto, ainda apresentam baixa eficácia prognóstica e de impacto positivo na mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Idiopathic Pulmonary Fibrosis ou Therapy, Drug Therapy, Nintendanib; Pirfenidone.

ABSTRACT

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) is one of the forms of presentation of interstitial lung diseases and is characterized by its chronic, fibrous appearance and limited to the lung. IPF usually progresses with progressive loss of lung function, and may progress to death. SUS data in Brazil indicate that, since 1996, incidence and mortality have been progressively increasing. Pharmacotherapeutic approaches with new anti-fibrotic agents have positively changed the management of IPF, leading to its approval by the FDA in 2014 and by ANVISA in Brazil, in 2016. Despite recent advances, there is still a need for further research and the need for promotion of the increase knowledge of the disease in the medical field in society as a whole. This study sought to review the main updates on the topic, in order to contribute to the current and future challenges of the FPI. The objective of this research is to analyze, through pre-selected scientific literature, the effectiveness of new drugs for the treatment of IPF. Methodologically, this is a retrospective, descriptive, exploratory bibliographic research in the quantitative and qualitative aspect. Data were collection started between January 2019 and December 2019. The searches in the databases were carried out using the terminologies registered in the Health Sciences Descriptors (DeCs) created by the BVS. The Descriptors tested were: "Idiopathic Pulmonary Fibrosis", "Therapy" "Drug Therapy" "Nintendanib", "Pirfenidone". As a result, both medications showed considerable benefits in the treatment of IPF in several aspects, however there is still a lack of data that demonstrate a significant impact on the prognosis; quantitative data showed benefits in 82.35% of the selected studies, while favorable prognostic data were mentioned in only 52.95% of the studies analyzed. Therefore, the new drugs, Nintedanib and Pirfenidone, according to the scientific community, have good efficacy regarding the progress of the disease and the pharmacological profile of high safety and tolerability. However, they still have low prognostic efficacy and have a positive impact on mortality.

KEYWORDS: "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"; "Idiopathic Pulmonary Fibrosis or Therapy"; "Drug Therapy"; "Nintendanib"; "Pirfenidone".

INTRODUÇÃO

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma das formas mais comuns entre as doenças pulmonares intersticiais e representa uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática¹. É ARCHIVES OF MEDICINE, HEALTH AND EDUCATION. 2023. v.1 n.3, p.46-63

caracterizada por seu aspecto fibrosante, limitado ao pulmão e de curso crônico¹. Da cronicidade de sua apresentação, costuma cursar com perda progressiva da função pulmonar e grave comprometimento da qualidade de vida, de modo a poder evoluir para óbito^{2,4}.

A FPI ocorre em todo o mundo, e é de consenso atual que acometa mais homens do que mulheres, sendo mais comum após a quinta década de vida e que sua incidência e mortalidade venha aumentando ao longo dos anos³. As informações sobre o tema são escassas no Brasil. Ao se analisarem as publicações internacionais, constata-se que a caracterização da epidemiologia não é apenas um problema brasileiro e que a definição atual da doença só começou a ser empregada a partir dos anos 2004; além disso, os resultados variam em função dos critérios utilizados por diferentes autores para se definir o que é um caso de FPI⁴. Dados norte-americanos indicaram mau prognóstico para a FPI, com sobrevida média de 3,8 anos entre adultos com 65 anos ou mais⁵. Baseado nos dados do SUS, verificou-se que, desde 1996, tanto a incidência quanto a mortalidade vêm aumentando progressivamente⁶.

1 FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA

1.1 Novos medicamentos: “progressos atuais”

Durante os últimos 5 anos, avanços notáveis foram realizados em abordagens farmacoterapêuticas para a doença. Atualmente, existem dois medicamentos aprovados pela Anvisa e utilizados no tratamento de pacientes com FPI: Nintedanibe e Pirfenidona. O primeiro foi aprovado para uso no Brasil em 26 de outubro de 2016, por meio da resolução RE n 2.954, e o segundo, a Pirfenidona, em 13 de junho de 2016, por meio da resolução RE n 1.5487. Deve-se iniciar o tratamento com um dos dois medicamentos, não havendo evidências atualmente de sua associação⁷.

1.1.1 Nintedanibe

Trata-se de um inibidor de receptor da tirosino-quinase que atua nas vias de crescimento endotelial vascular de fibroblastos e derivados de plaquetas⁸. O medicamento é disponibilizado em cápsulas com apresentação de 150 mg ou 100 mg. Recomenda-se iniciar com uma cápsula de 150 mg 2x/dia por via oral durante as refeições. Dentre os efeitos adversos causados pela medicação, a diarreia é a mais frequente, podendo ocorrer em mais da metade dos casos⁸.

1.1.2 Pirfenidona

A Pirfenidona diminui a proliferação de fibroblastos e reduz as reações decorrentes da ativação do TGF-Beta, causando redução da progressão da fibrose. O medicamento é

comercializado na forma de cápsulas de 267 mg, ingeridas via oral 3x/dia durante as refeições seguindo o esquema a seguir⁹:

- Dias 01 a 07: 1 cápsula, 3x/dia;
- Dias 08 a 14: 02 cápsulas, 3x/dia;
- Dias 15 em diante: 03 cápsulas, 3x/dia.

Os principais efeitos colaterais são do trato gastrointestinal, tais como: náuseas, vômitos, devendo ser tratados sistematicamente⁹.

1.2 Exacerbações Agudas (EAs)

Trata-se de um agravamento agudo da FPI (<30 dias), evidenciado por meio das condições clínicas do paciente, representadas por um aumento da dispneia e maior necessidade de suplementação de oxigênio, associado ao surgimento de novas imagens na TCAR2. Essa agudização idiopática está associada ao aumento da mortalidade, de modo a ser descrita em até 85% dos casos; dessa forma as EAs correspondem a importante fator prognóstico⁸.

1.3 Análise da eficácia e benefícios dos novos medicamentos

Ensaio clínico dos novos agentes antifibróticos mostraram algum sucesso no tratamento da FPI28. A abordagem para o tratamento de ILD (Interstitial Lung Disease) mudou drasticamente nos últimos anos²⁸.

O estudo panther (IPF), publicado em 2012, mostrou que a terapia imunossupressora não apenas era ineficaz, mas também que a combinação de Prednisona, Azatioprina e N-Acetilcisteína era prejudicial ao tratamento de pacientes com FPI¹⁶.

No decorrer de 2014, alguns estudos evidenciaram que 02 novos medicamentos de caráter antifibrótico, Pirfenidona e Nintedanibe, se mostraram eficazes na redução do declínio da Capacidade Vital Forçada (CVF) em pacientes com FPI moderadamente avançada¹⁶. O estudo de fase III "Assessment of Pirfenidone to confirm efficacy and safety in idiopathic pulmonary fibrosis" (ASCEND) mostrou impacto significativo da Pirfenidona na capacidade vital forçada e sobrevida em relação à progressão da doença comparados com o placebo²⁸; além disso, um significativo benefício na sobrevida também foi observado nos resultados de um estudo similar ao ASCEND, também em fase III da Pirfenidona, "Research of efficacy and outcomes" (CAPACITY). Ambos os estudos foram combinados para uma análise conjunta²⁸.

Os estudos clínicos com o Nintedanib, BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IMPULSIS-1) também demonstrou um significativo impacto no declínio da CVF (14). No estudo IMPULSIS-2, o risco de uma exacerbação aguda (EA) mostrou-se significativamente reduzido, contudo isso não foi observado no IMPULSIS-128.

Os resultados positivos de ambos os estudos, ASCEND e IMPULSIS, levaram ao licenciamento de ambas as medicações (Nintedanibe e Pirfenidona) pela US Food and Drug Administration (FDA) ARCHIVES OF MEDICINE, HEALTH AND EDUCATION. 2023. v.1 n.3, p.46-63

no dia 15 de outubro de 2015²⁸. Outros estudos similares foram produzidos na Europa e no Brasil, levando à liberação dos novos medicamentos para o tratamento da FPI.

Outros estudos seguiram avançando no contexto de analisar a eficácia dessas novas drogas, a fim de se promoverem progressos nos benefícios (segurança, tolerabilidade das mesmas) e de alcançarem avanços no prognóstico de pacientes com FPI. Atualmente, os estudos concentram-se na análise do uso combinado dos agentes antifibróticos.

1.4 Perspectivas atuais

Um número substancial de progressos vem ocorrendo nas últimas décadas, principalmente com a disponibilidade de novas moléculas capazes de influenciarem positivamente no curso da doença²; dessa forma, a FPI torna-se de interesse clínico particular, já que está associada a alta mortalidade e a terapias que retardam sua evolução e que estão agora disponíveis¹.

Apesar desses avanços, ainda há a necessidade de se promover o aumento de conhecimento acerca da doença no meio médico e na sociedade como um todo². Este presente estudo visa a rever as principais atualizações sobre o tema, de modo a buscar contribuir para os desafios atuais e futuros da FPI.

OBJETIVO

Objetivo geral

O objetivo geral é analisar a eficácia dos novos medicamentos para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

Objetivos específicos

Os objetivos específicos são os seguintes: a) verificar a Influência dos novos medicamentos no prognóstico e na evolução da fibrose pulmonar idiopática; b) atualizar a sociedade e os profissionais de saúde sobre a existência dos novos medicamentos para tratar FPI.

MÉTODO

Tipo de Estudo

O presente estudo constitui-se de uma revisão de literatura bibliográfica, descritiva e na vertente quanti-qualitativa:

- pesquisa bibliográfica: possui como objetivo tomar conhecimento das diferentes contribuições científicas que foram realizadas, relacionadas a um assunto ou

fenômeno^{10,11}. Conforme Severino, “a pesquisa bibliográfica é aquela que se realiza a partir do registro disponível, decorrente de pesquisas anteriores, em documentos impressos, como livros, artigos, teses, etc.”¹¹.

- estudo descritivo: a característica descritiva do estudo permite compreender de modo mais amplo e delimitado os vários fatores e elementos que geram e/ou influenciam determinado acontecimento ou fenômeno sobre um olhar organizador^{10,12};
- foco quantitativo: objetiva o levantamento de dados para provar hipóteses baseadas em medidas numéricas e da análise estatística para estabelecer padrões de comportamento. Ele busca aumentar a quantidade de dados, ou seja, ampliar a informação¹³;
- foco qualitativo: busca dar ênfase na análise do conteúdo; a atenção do autor deve recair na descrição de seus ingredientes, ou seja, na análise semântica da aparição no texto de certas palavras, expressões, frases, temas; essa qualificação deve ser de forma sistemática e objetiva¹¹.

Princípios de inclusão

Adotou-se como princípios de inclusividade para seleção dos artigos as seguintes características a serem seguidas:

- estudos de delineamento experimental realizados em humanos com mais de 45 anos;
- artigos de revisão e revisões sistemáticas.
- Idioma: português-brasileiro e inglês;
- procedências: nacional ou internacional;
- temporalidade: 2015 a 2020 (05 anos);
- acesso: disponível eletronicamente.

Coleta de dados

O início da coleta de dados foi realizado entre os meses de janeiro de 2019 e dezembro de 2019. As buscas nos bancos de dados foram realizadas utilizando as terminologias cadastradas nos descritores em ciências de saúde (DeCs) criados pela biblioteca virtual em saúde (BVS). Os descritores testados foram: “Idiopathic Pulmonary Fibrosis”; “ therapy”; “drug therapy”; “Nintendanib”; “Pirfenidone”.

A seguir, realizaram-se as buscas por artigos científicos selecionados por meio das bases de dados do Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e Pubmed (US National Library of Medicine) a partir da fonte Medline. A seleção dos artigos ocorreu por meio do uso de operadores da lógica booleana aplicada aos descritores do presente estudo.

Os operadores booleanos baseiam-se na álgebra de Boole e permitem efetuar operações

de caráter lógico-matemático. Esses operadores são: “and” (e), “or” (ou) e “not” (não), e eles são usados para combinar palavras-chaves por ocasião na busca em bases de dados eletrônicos. O uso desses operadores pode tornar a busca mais enfocada, produzindo resultados mais precisos¹⁴.

Busca dos artigos

Primeira busca

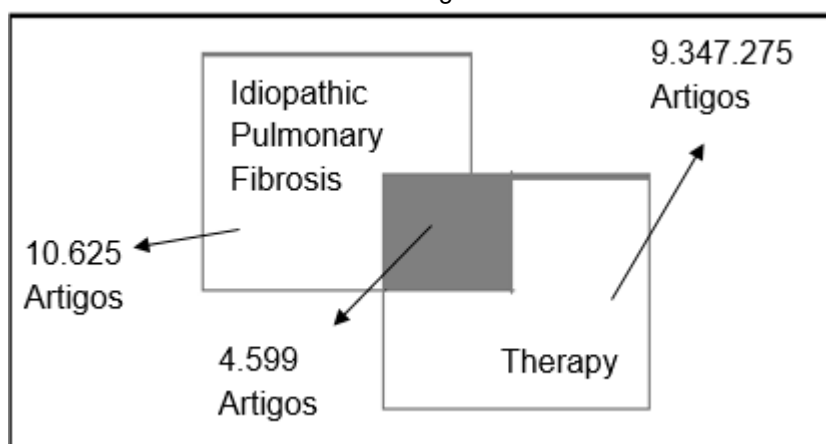
Para realizar a seleção dos artigos, inicialmente foram utilizados 02 descritores: “Idiopathic Pulmonary Fibrosis” e “Therapy”, atrelados a um operador booleano “AND (E) ” resultando na seguinte equação (equação 1), esquematizada na (figura 1):

Equação 1

(Idiopathic Pulmonary Fibrosis) AND (Therapy).

Dessa forma, apenas os artigos que continham simultaneamente os 2 descritores foram selecionados, resultando em uma maior especificidade à pesquisa.

Figura 1



Fonte: pesquisa Pubmed

Resultou em 17 artigos finais.

A primeira busca foi realizada nos bancos de dados do Pubmed por meio do esquema mostrado na figura 1, o que resultou em 4599 artigos inicialmente. A seguir, foram selecionados os critérios inclusivos aos filtros de busca: publicações dos últimos 05 anos contendo apenas estudos em espécie humana, resultando em 1396 artigos. Ao adicionar o critério de idade (>45 anos ou aged>45), houve redução do número de artigos para 517.

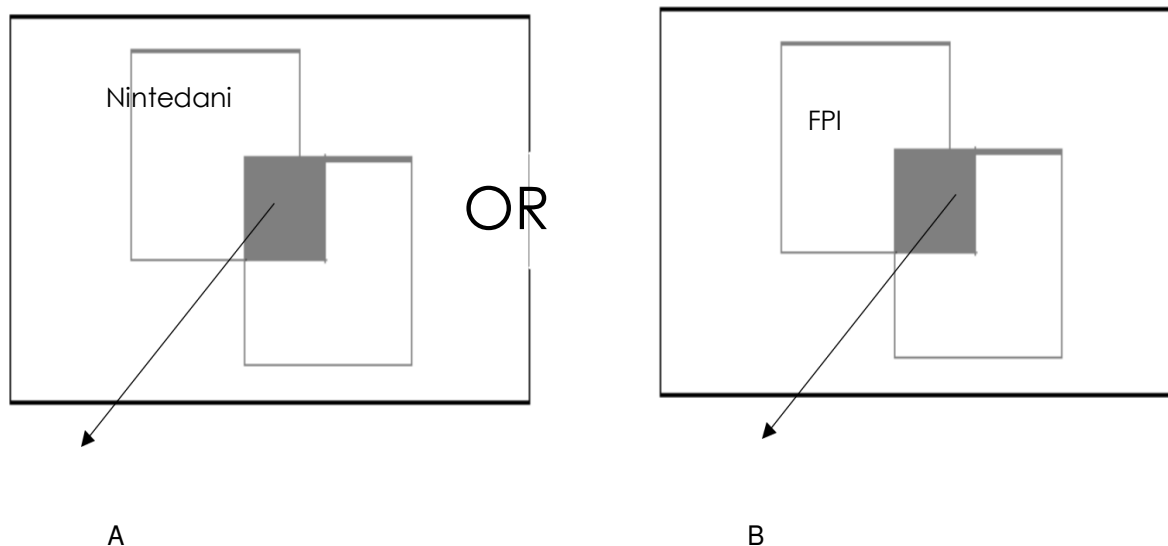
Segunda busca

Em uma segunda busca aos bancos de dados, a especificidade foi aumentada, ao incluir, na equação 1, mais 2 descritores previamente testados: "Nintedanib", "Pirfenidone" aos descritores usados anteriormente ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"; "Therapy") atrelados a um operador booleano " OR (OU) ", resultando na seguinte equação (equação 2), esquematizada pela (figura 02):

Equação 2

(((Idiopathic Pulmonary Fibrosis) AND Therapy) OR Nintedanib) AND Pirfenidone)

Figura 2



O resultado dessa última busca, segundo a equação 2, recuperou 7 artigos do banco de dados Pubmed e nenhum artigo no SCIELO.

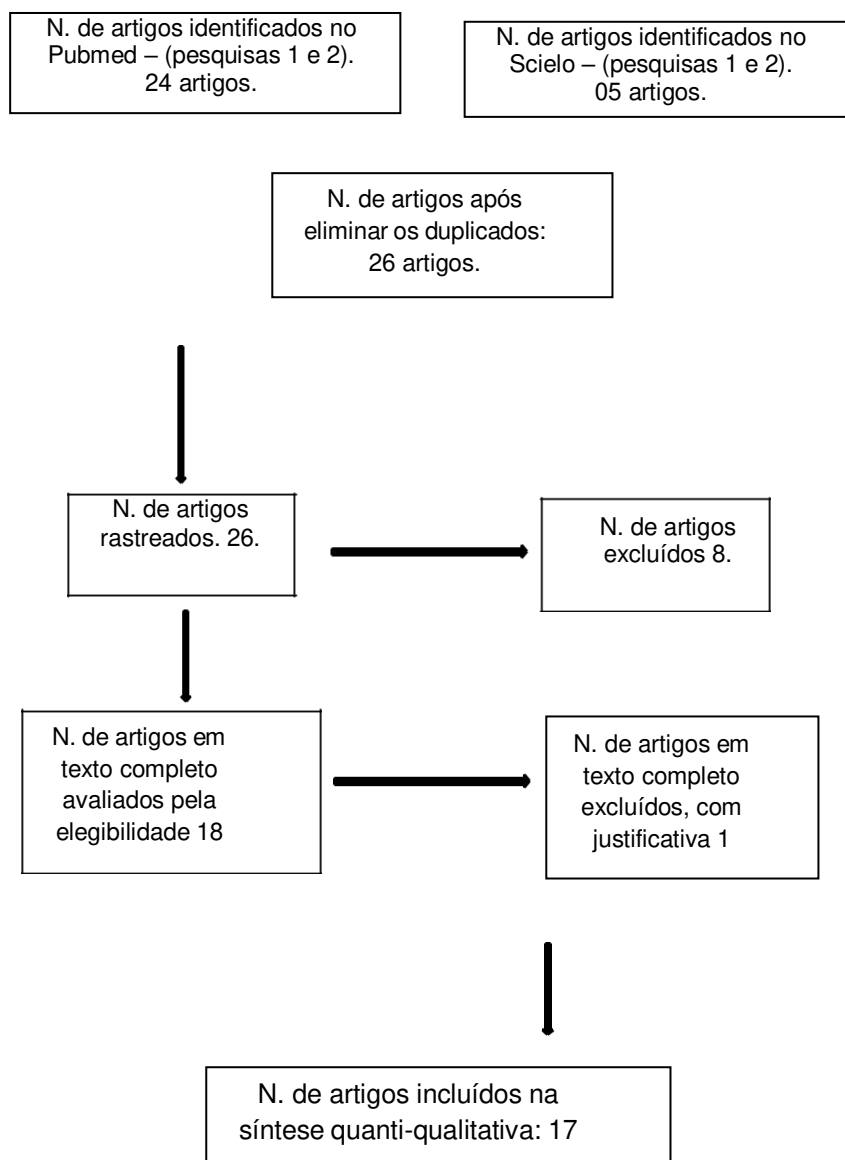
A equação 2 recuperou o mesmo número de artigos da equação seguinte: (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) AND (Nintedanib) AND (Pirfenidone); dessa forma não houve a necessidade de se realizar uma terceira busca aos bancos de dados. O número final de artigos dos bancos de dados foi: 29 artigos.

Seleção dos artigos

O método PRISMA foi utilizado para facilitar a seleção de artigos e chegar a um número final de confiabilidade e alta especificidade. Como o presente estudo não é uma revisão sistemática

ou uma meta-análise, a ferramenta PRISMA foi utilizada parcialmente como forma de seleção do N final de artigos, mas não preencheu todos os seus critérios. Ao somar as buscas do Pubmed e Scielo, considerando a somatória das duas buscas, chega-se a 29 artigos selecionados inicialmente.

Foram inicialmente excluídos 3 artigos duplicados no cruzamento de dados, resultando em 26 artigos elegíveis para se analisar. Foram excluídos 9 artigos na análise: 2 artigos em espanhol e 7 artigos descontextualizados da temática principal. Na análise dos artigos buscados nos bancos de dados que foram utilizados, excluídos os duplicados e inelegíveis, resultaram em um número final de 17 artigos.



Procedimentos de análise

Para a análise do presente estudo, adotou-se a leitura analítica defendida por Gil¹², que é formulada a partir de informações coletadas nos textos selecionados para o estudo. Tem como finalidade analisar as informações absorvidas do material com olhar crítico, vendo a fundo a ideia do autor, devendo o pesquisador adotar uma postura de objetividade, de imparcialidade e de

respeito a ela, de maneira a tentar compreender a ideia do autor antes de contestá-las, a partir dos seus conceitos e suas opiniões em relação ao assunto em questão¹².

Nesta vertente, a leitura processa-se pelas seguintes etapas:

a) leitura integral da obra ou texto selecionado: para se ter uma visão mais ampla, é de grande importância ler a obra em sua totalidade, absorvendo as ideias de seu autor como um todo; dessa forma, não se selecionam ideias retiradas de contexto para a análise. Poderá, em alguns casos, ser de grande valia a pesquisa em trabalhos correlatos, a fim de se obter melhor compreensão da obra ou do texto;

b) identificação das ideias-chave: ao ler com atenção uma frase, identificam-se palavras-chave; do mesmo modo, faz-se em um parágrafo, onde se localiza uma frase que o sintetiza; por fim, no decorrer do texto, faz-se possível selecionar parágrafos que têm maior relevância, de modo a ser possível se identificarem as ideias mais importantes;

c) hierarquização das ideias: após serem selecionadas as principais ideias do texto, ocorre o processo de hierarquização, ou seja, a organização das ideias seguindo sua ordem de importância. Isso exige distinguir as ideias principais das secundárias e estabelecer a quantidade de categorias de ideias necessárias para a análise do texto;

d) síntese das ideias: esta é a última etapa do processo de leitura analítica. Resume-se em recompor o todo decomposto pela análise, retirando as ideias secundárias e fixando-se no essencial, para a solução do problema mental na pesquisa bibliográfica.

Análise dos aspectos quantitativos

Os aspectos quantitativos foram analisados através de um percentual sobre a quantidade de artigos identificados nas fontes de informações (18 artigos) que apresentaram, em seu conteúdo, posicionamentos favoráveis ou não ao uso dos novos medicamentos em relação ao tratamento convencional prévio à autorização da Anvisa. Os dados foram organizados na forma de tabela, possibilitando compreender melhor o comportamento do fenômeno estudado.

Análise dos aspectos qualitativos

Os aspectos qualitativos objetivaram aproximar a essência do fenômeno por meio das matrizes bibliográficas e áreas temáticas; dessa forma, os conceitos qualitativos evidenciados na leitura analítica do material selecionado foram divididos em duas áreas temáticas comuns, a fim de se destriçar cada porção dos seus respectivos textos.

Foram analisadas as seguintes áreas temáticas: prognóstico e benefícios do uso dos novos medicamentos (Nintedanibe e Pirfenidona).

RESULTADOS

Os resultados foram apresentados a partir da combinação de técnicas representadas por aspectos quantitativos e qualitativos relacionados ao objeto de estudo.

Aspectos quantitativos

A pesquisa foi elaborada a partir de uma análise de artigos de revisão e de revisões sistemáticas publicadas no período de 05 anos (2015 a 2020). A publicação está descrita nos anos elencados no quadro 1.

Para se verificar a quantidade de posicionamentos favoráveis ou não dos estudos analisados em relação ao uso dos novos medicamentos para o tratamento da FPI, foram coletados: prognóstico e benefícios, de modo a se possibilitar uma estimativa da opinião da comunidade científica a respeito da eficácia dos mesmos. As informações foram separadas por ano de publicação dos artigos selecionados.

Quadro 1: artigos de revisão

* Quadro 1 – Fichamento da Literatura Selecionada

Titulo	Ano de Publicação	Autores	Prognóstico	Benefícios do uso
1 - Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	2019	Kisaba T, et al.	"Therefore, the judicious use of these antifibrotic agents is likely to provide good prognoses and prevention of AEs of IPF patients "	"Recent antifibrotic agents, were shown to prevent AE of IPF in an international clinical trial. The subgroup analysis showed a 75% reduction of AE with nintedanib"
2 - Progress in Understanding and Treating Idiopathic Pulmonary fibrosis	2019	Kropski JA, Blackwell TS	"Pooled analyses of clinical trials with pirfenidone suggest that long-term treatment modestly reduces all-cause and IPF-related mortality "	" Landmark studies in 2014 indicating that two antifibrotic therapies, pirfenidone and nintedanib, were effective in reducing the decline in forced vital capacity (FVC) in patients with moderately advanced IPF."
3 - Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	2019	Pleasant R, et al.	"Nintedanib or pirfenidone may slow worsening of their symptoms but will not make their symptoms get better."	" Two drugs, nintedanib and pirfenidone, were shown in large randomized placebo-controlled trials to slow decline in lung function, with an acceptable safety and tolerability profile."

Quadro 1.

4 - Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis	2017	Ganesh Raghu et al.	<p>“ The latest international evidence-based clinical practice guidelines give conditional recommendations for the use of nintedanib, pirfenidone and anti-acid medications. ”</p>	<p>“ No treatments have been shown to be effective in the treatment of acute exacerbations”</p>
5 - Acute exacerbations of progressive - fibrosing interstitial lung diseases	2018	Kolb M, et al.	<p>“Nintedanib may prolong survival after an AE.”</p>	<p>“Data from studies in patients with IPF suggest that antifibrotic drugs (such as nintedanib and pirfenidone) could have a role in preventing AE, but it is not clear whether these agents should be withheld or continued during an exacerbation event.”</p>
6 - Epithelial Injury and Dysfunction in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis	2019	Winters NI, Burman A, Kropski JA, Blackwell TS	<p>No Prognosis</p>	<p>“Determining shared molecular mechanisms that lead to pulmonary fibrosis will be essential in identifying novel treatments that can be applied to a diverse patient population with varied genetic underpinnings and inciting injuries.”</p>
7 - Presentation, Diagnosis and Clinical Course of the Spectrum of Progressive Lung function	2018	Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T	<p>“ Tests and blood gas analyses can help determine the severity of disease and the prognosis. ”</p>	<p>“ Through serial measurements, lung function tests (particularly FVC) provide the primary means of monitoring disease progression.”</p>
8 - The Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Interstitial Lung diseases at risk of a progressive - fibrosing Phenotype	2018	Olson AL, Grifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T	<p>“Given the negative associated prognosis, further epidemiological studies are warranted to help identify ILD patients who may develop a progressive-fibrosing phenotype and enable effective clinical management.”</p>	<p>“No Benefits concern the therapy with Nintedanib or Pirfenidone in progressive-Fibrosing Phenotype patients.”</p>
9 - Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management	2016	Joseph P Lynch et al.	<p>“As the disease progresses inexorably and pharmacological treatment has not been shown to improve long-term survival.”</p>	<p>“Only two agents, pirfenidone and were shown to slow down the rate of decline in FVC compared with placebo, but the impact was modest and survival benefit was not shown.”</p>
10 - Medicine and Me: a Breath of fresh air for IPF	2016	Mather T.	<p>“It is anticipated that this two anti fibrotic drugs, pirfenidone and nintedanib, should lead to improved survival for patients.”</p>	<p>“two anti fibrotic drugs, pirfenidone and nintedanib, have been shown to slow the rate of progression of IPF.”</p>

Quadro 1.

11 - Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	2018	Kumar A, Kapndak SG.	No Prognosis.	"Both drugs are thought to slow the fibrotic process in IPF, have been found to attenuate the rate of FVC decline in affected patients, and are recommended for consideration in the updated IPF treatment guidelines."
12 - Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Current approaches, Unsolved Issues, and Futures Perspectives	2015	Kreuter M, Bonella F, Wijzenbeek M.	"Neither pirfenidone nor nintedanib is a cure for IPF, and most patients continue to progress despite treatment."	"Finally, pirfenidone and nintedanib, two compounds with antifibrotic properties, have consistently proven effective in reducing functional decline and disease progression in IPF." "To date, no trial has compared pirfenidone and nintedanib in terms of their efficacy and tolerability. Therefore, the choice of agent is based on the patients preference after a discussion of potential risks and expected benefit. "
13 - Idiopathic Pulmonary Fibrosis: What Primary care physicians need to know	2018	Tolle LB, MD, Southern BD, Culver DA, Horowitz JC	Combined analysis of 2 concurrent trials showed that nintedanib reduced the decline in FVC, similarly to pirfenidone.	"To date, no trial has compared pirfenidone and nintedanib in terms of their efficacy and tolerability. Therefore, the choice of agent is based on the patients preference after a discussion of potential risks and expected benefit. "
14 - Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Elderly Patient: Addressing Key Questions	2015	Keth C, Meyer, Danoff SK	" Recently completed (ASCEND) clinical trial showed a significant impact of pirfenidone on FVC and progression-free survival compared with placebo. in addition, a significant survival benefit was observed when outcome data from the replicate similarly performed (CAPACITY) to Pirfenidone."	" Antifibrotic therapies (Pirfenidone, Nintedanib) have the potential to provide significant benefit, but the elderly patient must be able to comply with a treatment regimen and should have adequate monitoring for adverse side effects."
15 - A Cohort study of Danish patients with interstitial lung diseases: Burden, severity, treatment and survival	2015	Hylgaard C et al	No Prognosis.	"Treatment with pirfenidone was seen to decrease the percentage of patients who experienced a significant decline in FVC by approximately 40%. "
16 - Idiopathic Pulmonary Fibrosis: an Update	2015	Spagnolo P, Sverzellati N	No Prognosis	"Pirfenidone and, more recently, nintedanib has also been proven to be effective in reducing functional decline and disease progression, meaning that we may finally have choices for the pharmacological treatment of IPF."
17 - Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis	2015	Baddini – Martinez J, et al	"At the end of the study, pirfenidone was found to have significantly reduced the rate of decline in FVC in comparison with placebo; In addition, high-dose pirfenidone was associated with a significant increase in	"It is of note that, at present, there is evidence that pirfenidone and nintedanib are effective in treating IPF, but there is no evidence that they are effective in treating other

Análise dos dados percentuais

Dos artigos selecionados em sua íntegra e analisados para a realização da coleta de dados, mostrou-se o seguinte resultado: a) no que se refere ao prognóstico, dos 17 artigos analisados, 9 estudos mostraram impacto positivo no prognóstico dos pacientes, principalmente no que se referiu ao aumento da sobrevida com os novos medicamentos; 6 deles não contextualizaram o prognóstico e apenas 2 citaram aspectos prognósticos negativos associados aos novos tratamentos da FPI; dessa forma, 52,95% dos resultados prognósticos se mostraram positivos, seguidos por apenas 11,76% de opiniões negativas; b) no que se refere aos benefícios apresentados por ambas as medicações (Nintedanib e Pirfenidone) no tratamento da FPI, os dados numéricos mostraram o seguinte resultado: dos 17 artigos, 14 deles mostraram benefícios consistentes, e, em 02 deles principalmente, foram encontrados efeitos positivos nas EAs; 2 artigos não comentaram benefícios dos fármacos; e apenas 1 artigo expôs, em seu conteúdo, a falta de benefícios, principalmente no que tange às EAs; dessa forma, 82,35% dos resultados mostraram benefícios positivos em relação ao tratamento da FPI, seguidos por apenas 5,88% de resultados negativos.

Com os resultados de 52,95% da literatura selecionada apresentaram resultados prognósticos positivos e 82,35%, benefícios positivos dos fármacos, a análise numérica segue a tendência atual: ambas as medicações parecem trazer benefícios consideráveis ao tratamento em diferentes aspectos; contudo ainda não conseguiram mostrar dados que evidenciassem, da mesma forma, uma melhora no prognóstico:

- a)** prognóstico: 52,95% apresentaram dados prognósticos favoráveis; 35,29% não demonstraram dados nessa área; 11,76% apresentaram dados prognósticos desfavoráveis;
- b)** benefícios: 82,35% apresentaram benefícios positivos; 11,76% não apresentaram nenhum benefício; 5,88% apresentaram dados sobre falta de benefícios.

Aspectos qualitativos

Os conceitos qualitativos evidenciados na leitura analítica do material selecionado foram divididos em áreas temáticas comuns, a fim de se destrinchar cada porção dos seus respectivos textos.

Áreas temáticas

Benefícios

A abordagem farmacoterápica para o tratamento da FPI transformou-se drasticamente com estudos em fase Clínica III, randomizados, duplo-cegos e placebo-controlados; ASCEND e IMPULSIS demonstraram que os novos agentes de características antifibróticas, Pirfenidona e

Nintedanibe eram eficazes na redução do declínio da CVF em pacientes com quadros de FPI moderadamente avançados¹⁶. Os resultados positivos desses estudos internacionais mostraram que ambas as drogas conseguiam diminuir a taxa anual de queda da CVF, com segurança e tolerabilidade, o que levou à aprovação de ambos os medicamentos pela FDA em outubro de 2014¹⁷.

No ano seguinte, a aprovação dos novos fármacos pela FDA já era conhecida pela comunidade científica; já conheciam as propriedades desses fármacos em diminuir a progressão da FPI; contudo não havia evidências de sua efetividade contra outras doenças pulmonares intersticiais, o que até hoje ainda está em discussão³¹. Ainda no ano de 2015, o estudo IMPULSIS-2 demonstrou uma significativa redução da taxa anual de declínio da CVF, quando comparada ao placebo (-113ml vs. -207,3ml); além desse resultado positivo, o mesmo estudo mostrou benefícios significativos na prevenção de eventos agudos da doença, como as EAs³¹. No ano seguinte, estudos japoneses mostraram uma redução das exacerbações agudas em 75% nos subgrupos estudados, principalmente com o Nintedanibe¹⁵.

Outros estudos de características similares ao ASCEND e o IMPULSIS foram realizados na Europa: o PIPF-004 e PIPF-006 apresentaram dados de declínio do progresso da doença, levando ao Licenciamento da Pirfenidona para uso na Europa.

Outras evidências de práticas clínicas em guidelines internacionais para o tratamento da FPI deram recomendações condicionais para o uso de medicações antifibróticas associadas à protetor gástrico, uma vez que os principais efeitos adversos dessas medicações estão associados à intolerância gastrointestinal, manifestada principalmente por diarreia, náuseas e vômitos²⁹. Em pacientes idosos surgiram evidências de benefícios significativos com as novas terapias, mas desde que associadas à adequada monitorização dos efeitos adversos nesses grupos²⁸.

Embora os novos medicamentos apresentem benefícios na função pulmonar (CVF), na diminuição da frequência dos sintomas, na prevenção das exacerbações agudas e em seu potencial farmacológico para uso em outras patologias pulmonares intersticiais, não há importantes benefícios em melhora prognóstica. Os benefícios prognósticos limitaram-se apenas à redução da taxa de progressão da doença, sem apresentarem, contudo, melhora dos sintomas, os quais demandam terapias sintomáticas adjuvantes atualmente para melhor qualidade de vida dos pacientes¹⁷.

Os estudos mais atuais estão buscando determinar os mecanismos moleculares dos novos medicamentos para avançar em questão farmacológica²⁰; além disso, os novos estudos estão buscando identificar, dentre os pacientes portadores de doenças pulmonares intersticiais, aqueles que possam desenvolver fenótipo de fibrose-progressiva²². Atualmente, esforços visam a verificar se há benefícios na atuação combinada dos dois agentes antifibróticos.

Prognóstico

Desde a aprovação dos dois novos medicamentos pela FDA em 2014, muitos estudos foram iniciados a fim de se observar um real impacto na sobrevida e nas taxas de mortalidade de

pacientes com FPI moderadamente avançada e o impacto delas no prognóstico dos mesmos. Em 2016, muitos autores ainda consideravam o manejo da FPI frustrante, já que as novas drogas não mostraram evidências para se melhorar a sobrevida a longo prazo, ao passo que a doença progredia de modo inexorável²³.

Embora os estudos mostrassem uma real queda na taxa de declínio anual da CVF, comparada ao placebo, o impacto foi modesto, e os benefícios quanto ao prognóstico não foram encontrados²³.

Mesmo com a falta de dados significativos no que diz respeito ao prognóstico, o uso dessas medicações foi recomendado por guidelines internacionais para o tratamento da FPI²⁵. No que se refere à sobrevida desses pacientes, um estudo publicado ainda em 2015 ("Update on diagnosis and treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis") já indicava que a Pirfenidona apresentou uma melhora significativa na progressão da doença e na sobrevida (tempo até a perda da função pulmonar ou óbito), em comparação ao placebo³¹.

No que se refere à mortalidade de pacientes com FPI, os preditores de análise das taxas de mortalidade foram: piora da CVF, DLCO, piora dos sintomas, perda de função pulmonar através de teste de caminhada com piora da hipoxemia²⁷. Análises combinadas de estudos de meta-análise publicados em 2018 mostraram que havia melhora das taxas de queda da CVF e do progresso da doença; dessa forma os estudos demonstraram alguns benefícios na mortalidade, mas não comprovaram significativamente benefícios nas taxas de mortalidade.

Estudos publicados em 2019 mostraram um impacto positivo dos agentes antifibróticos, especialmente o Nintedanibe em promover bom prognóstico e a prevenção das EAs¹⁵. Outros estudos também mostraram benefícios na prevenção da EA¹⁹, o que também demonstra a possibilidade de melhora da sobrevida dos pacientes, já que os eventos agudos estão associados a maior avanço da doença e ao aumento da mortalidade¹⁶.

Embora a estimativa da eficácia dos novos medicamentos em relação à prognóstica da doença ainda não tenha sido completamente esclarecida, os resultados dos recentes estudos sugerem que o declínio das taxas de quedas anuais da CVF são um importante marco prognóstico e que esses novos medicamentos podem ter efeitos modificadores da doença a longo prazo.

A FPI é uma condição clínica de curso crônico, fibrosante e limitada ao pulmão que atinge principalmente pacientes idosos. Com o advento dos novos agentes antifibróticos – Pirfenidona e Nintedanibe, os quais provaram possuir certa eficácia em reduzir o declínio da função pulmonar e a progressão da doença –, diversos estudos surgiram no intuito de detalharem novos avanços desses agentes.

Diversos benefícios dessas medicações foram apresentados nos estudos dos últimos cinco anos, tais como: diminuição da taxa de queda anual da CVF, prevenção de eventos agudos (EAs), perfil farmacológico de segurança e boa tolerabilidade, benefícios comprovados em pacientes idosos e diminuição da frequência de sintomas com alguns benefícios na mortalidade; contudo, até o momento do presente estudo, nenhum dos dois novos medicamentos representaram a cura da doença, e a grande maioria dos pacientes continuam a progredir no curso da doença, apesar de

instituído tratamento clínico adequado.

Analisar e estimar uma eficácia dos novos medicamentos para tratar a FPI é uma tarefa difícil, ao se compararem diversos estudos publicados. A dificuldade dessa estimativa provém da falta de estudos que comparem a eficácia clínica dessas drogas isoladamente ou em associação; dessa forma a eficácia dos novos agentes antifibróticos ainda demanda novos estudos na área, e o presente estudo buscou estimar a opinião da comunidade científica atual no que se refere à eficácia desses medicamentos.

Ainda existem muitos novos estudos em andamento, e a possibilidade de que os novos agentes antifibróticos consigam reduzir a mortalidade se mantém como ponto de partida para análises futuras; ademais, o presente artigo atingiu o objetivo de analisar a eficácia a partir de dados científicos e de atualizar a comunidade médico-científica no que se refere ao uso e à eficácia dos novos medicamentos para tratar a FPI.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou, através das análises qualitativas e quantitativas que a Pirfenidona e o Nintedanibe possuem benefícios significativos para pacientes com FPI e apresentam alta tolerabilidade e segurança farmacológica; entretanto, não foi possível mostrar dados assertivos em relação ao prognóstico; dessa forma, podemos concluir que ambas as medicações, segundo a comunidade científica, apresentam boa eficácia quanto ao progresso da doença e benefícios farmacológicos, porém baixa eficácia em melhorar o perfil prognóstico e a mortalidade dos pacientes com FPI.

REFERÊNCIAS

1. Lederer DJ et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, a review. *New England J. Med.* 2018;378(19):1811-1823.
2. Badinni-Martinez J, Baldi BG, Costa CH, Jezler S, Lima MS, Rufino. Atualização no diagnóstico e tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática. *J. bras. Pneumologia*; 2015 41(5):454-466.
3. Guedes BB, Castro PCA, Sperb RA, Nicodemos da Cruz SA, Nathan CA, Carvalho C, Ribeiro R, et al. Destaques das diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J. Bras. Pneumologia*; 2012; 38(3): 282-291.
4. Baddini MJ, Alberto PC. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J. bras. Pneumologia.* 2015;41(6):560-561.
5. Raghu G et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival; 2018.
6. Rufino RL, Costa CDH, Accar J, Torres GR, Silva VL, Barrios NP, Graça NP. Incidence and mortality of interstitial lung fibrosis in Brazil. *Am J Respir Crit Care med.* 2013;187: A1458.
7. Rufino R, Teixeira MFA, Bruno LP, Souza JBS, Bessa EJC, Bethiem EP, Costa CH. Protocolo de diagnóstico e tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática da Sociedade do Estado do Rio de Janeiro. *SOPTERJ*; 2018.
8. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in Idiopathic Pulmonary fibrosis. *New England J. Med.* 2011; 365(12):107987.
9. King IE, Bradford WZ, Castro – Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et Al. A Phase 03 trial of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *New England J. Med.* 2014; 370(22):2083-92.

10. Oliveira, SL. Tratado de Metodologia Científica. 2. ed. São Paulo: Editora Thomson; 2002.
11. Severino, AJ. Metodologia do trabalho científico, 23. ed. São Paulo: Editora Cortez; 2009.
12. Gil, AC. Como elaborar projetos de pesquisa. 4. ed. São Paulo: Editora Atlas; 2009.
13. Lakatos, EM. Metodologia Científica. 5. ed. São Paulo: Editora Atlas; 2009.
14. Rich, L. Boolean operators. [local unknown]: [publisher unknown]; 2005. Disponível em: <http://www.Bgsu.edu/colleges/library/inforsv/lue/boolean.html>;
15. Kisaba T, et al. Acute Exacerbation of idiopathic Pulmonary Fibrosis; 2019; 55(3):E70.
16. Kropski JA, Blackwell TS. Progress in Understanding and Treating Idiopathic Pulmonary fibrosis. 2019; 70:211-224.
17. Pleasants R, et al. Ann Pharmacoter. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2019;53(12):1238-1248.
18. Ganesh Raghu et al. Respir med. Current approaches to the management of idiopathic pulmonary fibrosis. 2017;129:24-30.
19. Kolb M, et al. Acute exacerbations of progressive - fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev Dec 2018; 27(150):180071.
20. Winters NI, Burman A, Kropski JA, Blackwell TS. Epithelial Injury and dysfunction in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. 2019; 357(5):374-378.
21. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive lung function. 2018; 27:180076.
22. Olson AL, Grifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Interstitial Lung diseases at risk of a progressive. Fibrosing Phenotype; 2018; 27(150):180077.
23. Joseph P Lynch et al. Semin Respir Crit Care Med. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Clinical Features, Prognosis, and Management. 2016; 37(3):331-57.
24. Mather T. Lancet Respir Med. Medicine and me: a Breath of fresh air for IPF; 2016; 4(8):615-616.
25. Kumar A, Kapndak SG, Girgis RE, Raghu G. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2018; 12(5):375-385.
26. Kreuter M, Bonella F, Wijnsbeek M, Maher TM, Spagnolo P. Pharmacological Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: current approaches, unsolved issues, and futures perspectives. Biomed Res Int. 2015; 2015:329481.
27. Tolle LB, MD, Southern BD, Culver DA, Horowitz JC. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: What Primary care physicians need to know; 2018; 85(5)377-386.
28. KETH C, Meyer, Danoff SK, Lancaster LH, Steven D. Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Elderly Patient: Addressing Key Questions; 2015;148(1):242 – 252.
29. Hylgaard C et al. A Cohort study of Danish patients with interstitial lung diseases: burden, severity, treatment and survival; 2015; 62(4): B5069.
30. Spagnolo P, Sverzellati N, Rossi G, Cavazza A, Tzouvelekis. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: an update; 2015; 47(1):15-27.
31. Baddinni-Martinez J, et al. Update on diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. J Bras de Pneumo. 2015; 41(5):454-466.

A responsabilidade de conceitos emitidos e de todos os artigos publicados caberá inteiramente aos autores. Da mesma forma os autores serão responsáveis também pelas imagens, fotos e ilustrações inclusas no trabalho a ser publicado.