



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Cláudia Rodrigues Cruz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Análise Crítica das Terapias para a Fibrose Pulmonar Idiopática” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, do Dr. Raúl Almeida e do Professor Doutor Luís Maria Bimbo, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Ana Cláudia Rodrigues Cruz

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Análise Crítica das Terapias para a Fibrose Pulmonar Idiopática” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, do Dr. Raúl Almeida e do Professor Doutor Luís Maria Bimbo, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Declaração

Eu, Ana Cláudia Rodrigues Cruz, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017253067, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Análise Crítica das Terapias para a Fibrose Pulmonar Idiopática”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da Unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro de 2022.

Ana Cláudia Rodrigues Cruz

(Ana Cláudia Rodrigues Cruz)

Agradecimentos

Aos meus pais e à minha irmã, pelo amor, pelo apoio incondicional, por acreditarem sempre em mim e serem o meu porto seguro.

À minha família, por estarem sempre presentes e por todos os momentos de carinho, motivação e ajuda.

À Mariana, por seres a melhor amiga do mundo, por estares sempre perto, por me entenderes como ninguém e por todos estes anos juntas. É para sempre!

À minha família de praxe, por terem sido o verdadeiro significado de família. É para a vida!

À Rafa, por seres a melhor amiga desta aventura, por estares sempre comigo e nunca, mas nunca, me deixares desanimar.

À Mi, por me acolheres como tua afilhada da forma mais bonita e por todo o carinho, cuidado e ajuda.

A todos os meus amigos de Coimbra, da Figueira e dos Moinhos, por estarem sempre comigo, por todos os risos, choros e festejos! São a minha segunda família!

Ao NEF/AAC, por ser a melhor experiência que levo destes 5 anos. Ao covid 2.0, pelo amor e dedicação a esta aventura, vocês são especiais!

À Doutora Marília João Rocha e a toda a Equipa do Serviço de Farmácia Hospitalar do CHUC, por toda a dedicação e partilha de conhecimentos.

Ao Dr. Raúl Almeida e a toda a Equipa da Farmácia Santa Ana, por todo o apoio, companheirismo, confiança e ensinamentos transmitidos.

Ao Professor Doutor Luís Maria Bimbo, por toda a disponibilidade e auxílio na realização desta Monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

A Coimbra.

O meu mais sincero obrigada!

Índice Geral

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Lista de Abreviaturas	7
2. Introdução.....	8
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	9
3.1.1. Contacto com os diversos setores do Serviço de Farmácia Hospitalar	9
3.1.2. Realização de atividades práticas relativas a cada setor ao longo do estágio	10
3.1.3. Contacto com medicamentos de uso exclusivo em meio hospitalar	10
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	11
3.2.1. Estágio de duração reduzida e, sobretudo, observacional	11
3.2.2. Falta de tempo para ensino	11
3.2.3. Reduzida componente de aprendizagem de conhecimentos relativos a Farmácia Hospitalar no plano de estudos do MICF	11
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	12
3.3.1. Multidisciplinaridade.....	12
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	12
3.4.1. Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM)	12
4. Considerações Finais	13
5. Referências Bibliográficas.....	14

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Lista de Abreviaturas	16
2. Introdução.....	17
3. Análise SWOT	18
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	18
3.1.1. Equipa Técnica.....	18
3.1.2. Planificação do Período de Estágio	18
3.1.3. Prestação de Vários Serviços.....	19
3.1.4. Produtos Veterinários	19
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	20
3.2.1. Aconselhamento Farmacêutico	20
3.2.2. Medicamentos Manipulados	20
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	20
3.3.1. Novo Módulo de Atendimento do Sifarma	20
3.3.2. Visita de Delegados de Informação Médica e Outros Formadores	20
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	21
3.4.1. Medicamentos Esgotados.....	21
3.4.2. Locais Concorrentes	21
3.4.3. Receitas Manuais.....	21
3.4.4. Falta de Confiança dos Utentes no Estagiário.....	22
4. Casos Clínicos.....	22
5. Considerações Finais	25
6. Referências Bibliográficas.....	26

Parte III - Monografia: "Análise Crítica das Terapias para a Fibrose Pulmonar Idiopática"

1. Resumo.....	28
2. <i>Abstract</i>	29
3. Abreviaturas	30
4. Introdução.....	31
5. Metodologia de Pesquisa	32
6. Fibrose Pulmonar Idiopática.....	32
6.1. Incidência e Prevalência	32
6.2. Fatores de Risco	32
6.3. Fisiopatologia.....	34
6.4. Diagnóstico	35
6.5. <i>Guidelines</i> Atuais para Gestão da Doença.....	35
6.6. Terapias Atuais	37
6.6.1. Pirfenidona	37
6.6.2. Nintedanib.....	38
6.6.3. Análise Custo-Benefício dos Medicamentos Antifibróticos.....	39
6.7. Terapias Futuras	40
6.7.1. Lebrikizumab.....	40
6.7.2. GLPG-1690 e BMS-986020	40
6.7.3. PRM-151	41
6.7.4. Pamrevlumab	42
6.7.5. N-acetilcisteína.....	42
6.7.6. Tilorone	42
6.7.7. Estratégias de Entrega de Fármacos para Tratamento da FPI	43
6.7.8. Terapias Baseadas em Células	44
7. Análise Crítica	44
8. Conclusão	45
9. Referências Bibliográficas.....	46

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra



Sob orientação da Doutora Marília João Rocha

I. Lista de Abreviaturas

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SGICM - Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos

2. Introdução

No âmbito da Unidade Curricular Estágio Curricular, correspondente ao 2º Semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), decidi realizar parte do mesmo nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), no período compreendido entre 10 de janeiro e 28 de fevereiro de 2022, sob orientação da Doutora Marília João Rocha. Esta escolha prendeu-se com o facto de o CHUC ser um Centro Hospitalar de referência nacional, com todas as valências médicas e cirúrgicas e com centralização de aquisições e de processos.

O Serviço Farmacêutico Hospitalar engloba o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares e é constituído por departamentos com autonomia técnica e científica [1].

Durante estes dois meses, tive oportunidade de contactar com diversos setores do Serviço de Farmácia Hospitalar, entre eles a Distribuição, a Gestão e Aprovisionamento, a Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas (UMIV), o Laboratório de Preparação de Não Estéreis, a Radiofarmácia e a Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), situada no Edifício de São Jerónimo.

Ao longo deste relatório irei realizar uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), apresentando Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças referentes ao meu estágio e às atividades nele desenvolvidas.

3. Análise SWOT

Tabela I - Resumo da Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar no CHUC.

Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)
<ul style="list-style-type: none">– Contacto com os diversos setores do Serviço de Farmácia Hospitalar;– Realização de atividades práticas relativas a cada setor ao longo do estágio;– Contacto com medicamentos de uso exclusivo em meio hospitalar.	<ul style="list-style-type: none">– Estágio de duração reduzida e, sobretudo, observacional;– Falta de tempo para ensino;– Reduzida componente de aprendizagem de conhecimentos relativos a Farmácia Hospitalar no plano de estudos do MICF.
Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	Ameaças (<i>Threats</i>)
<ul style="list-style-type: none">– Multidisciplinaridade.	<ul style="list-style-type: none">– Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM).

3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1. Contacto com os diversos setores do Serviço de Farmácia Hospitalar

O contacto com os vários setores permitiu compreender todo o circuito do medicamento hospitalar e adquirir conhecimentos gerais acerca das funções do Farmacêutico Hospitalar em cada um dos setores existentes. Tais funções prendem-se, resumidamente, com: validação de prescrições médicas e cumprimento do plano terapêutico através de uma correta distribuição; elaboração de justificações clínicas para utilização de determinados medicamentos; aquisição de medicamentos aos custos mais conscienciosos através dos vários tipos de processos disponíveis; personalização da terapêutica através da preparação de medicamentos que não se encontram disponíveis na Indústria Farmacêutica e respetiva elaboração de protocolos terapêuticos.

Foi possível verificar que, ao longo de todo o circuito do medicamento hospitalar, é garantida a qualidade, eficácia e segurança, bem como avaliadas as relações risco-benefício e custo-utilidade, ou seja, a utilização correta e racional do mesmo.

3.1.2. Realização de atividades práticas relativas a cada setor ao longo do estágio

No início do estágio, foi fornecido o Manual do Estagiário, com o objetivo de orientar as atividades programáticas a realizar durante este período. Além disso, este contemplava fichas de atividades relativas a cada um dos setores do Serviço de Farmácia Hospitalar.

A realização destas atividades foi de extrema importância, pois permitiu a pesquisa de informação e a aquisição de conhecimentos relativamente a grupos farmacoterapêuticos, indicações terapêuticas e mecanismos de ação de medicamentos até ao momento não estudados.

Foi ainda proposta a realização de um trabalho sistemático relativo à “Caraterização da Patologia Asma”, a partir da análise de duas *guidelines*, abordando tópicos como fisiopatologia, diagnóstico, graus de agressividade e estratégias de tratamento. Isto permitiu o estudo aprofundado desta patologia e a melhoria da capacidade crítica necessária aquando da interpretação de informação. O trabalho foi apresentado a alguns Farmacêuticos dos Serviços Farmacêuticos do CHUC e aos colegas estagiários, permitindo a atualização destes relativamente a uma patologia prevalente na população e na qual o Farmacêutico pode ter um papel interventivo bastante positivo, reforçando a necessidade de formação contínua.

3.1.3. Contacto com medicamentos de uso exclusivo em meio hospitalar

Durante o estágio, contactei com vários medicamentos de uso exclusivo em meio hospitalar, principalmente nos vários setores da Farmacotecnia. Desconhecia a maior parte destes medicamentos por não serem abordados ao longo do plano de estudos do MICF. Além do que foi explicado pelos tutores de estágio, foi ainda possível obter bastante informação relativamente a estes medicamentos no Resumo das Caraterísticas do Medicamento (RCM) dos mesmos.

Alguns destes medicamentos estão sujeitos a justificação clínica, sendo necessário ainda verificar, através da consulta de Relatórios de Avaliação de Financiamento Público, disponíveis no site da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), se a indicação para a qual são solicitados se encontra nesta avaliação económica, permitindo assim a sua dispensa gratuita.

3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)

3.2.1. Estágio de duração reduzida e, sobretudo, observacional

Considerando a passagem pela maioria dos setores do Serviço de Farmácia Hospitalar, o período de tempo atribuído ao estágio (2 meses) revelou-se bastante reduzido para a integração nos mesmos. Isto não permite a aquisição da formação necessária para a realização de tarefas de forma autónoma, o que resulta num estágio, maioritariamente, observacional.

3.2.2. Falta de tempo para ensino

Dada a elevada carga de trabalho dos tutores de estágio e o curto período de tempo do estagiário em cada setor, o tempo para explicação das tarefas e procedimentos revela-se bastante reduzido, o que impossibilita a compreensão total do funcionamento dos vários setores.

3.2.3. Reduzida componente de aprendizagem de conhecimentos relativos a Farmácia Hospitalar no plano de estudos do MICF

O plano de estudos do MICF apresenta apenas uma Unidade Curricular de Farmácia Hospitalar, lecionada no 1º semestre do 5º ano. Esta revela-se insuficiente para a aquisição de conhecimentos fundamentais específicos de Farmácia Hospitalar pois, além de única, aborda apenas conceitos muito gerais. Assim, aquando do início do estágio em Farmácia Hospitalar, não existem as bases necessárias para a melhor integração do estagiário no mesmo.

Acresce que, os grupos farmacoterapêuticos abordados ao longo do curso, praticamente não incluem medicamentos de dispensa exclusiva em meio hospitalar, como os citotóxicos, o que se revela uma grande lacuna, pois os estagiários não possuem qualquer conhecimento teórico relativamente a estes medicamentos que sirva de suporte para a aplicação prática no estágio.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Multidisciplinaridade

Cada vez mais nos apercebemos da importância da multidisciplinaridade na área da Saúde, ou seja, do trabalho conjunto entre os vários Profissionais de Saúde (Médicos, Enfermeiros, Farmacêuticos,...) em prol do diagnóstico e tratamento dos doentes.

A inclusão dos Farmacêuticos nestas equipas é fundamental no acompanhamento da terapêutica no momento de entrada no Hospital, durante o internamento e aquando da alta médica. Sendo o especialista do medicamento, o Farmacêutico irá proceder à análise do mapa terapêutico do doente, realizando todos os ajustes necessários, ou seja, reconciliando a terapêutica. Além disso, sabe fornecer informação importante e esclarecer dúvidas relacionadas com o medicamento aos restantes Profissionais de Saúde e ao doente, diminuindo assim a ocorrência de erros associados ao mau uso do medicamento e evitando problemas ao doente. Tal já está a começar a ser implementado no CHUC, no entanto, ainda pode ser muito mais consolidado, de forma a tirar o maior partido das vantagens da multidisciplinaridade acima referidas.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM)

O SGICM é o *software* usado no CHUC que permite gerir todo o circuito do medicamento. É neste programa informático que o Farmacêutico realiza grande parte das suas tarefas como a validação de prescrições médicas, a validação da individualização para entrada na câmara e a cedência de medicamentos em regime de ambulatório.

No entanto, este programa apresenta falhas recorrentes como lentidão, bloqueio e falta de informação, que comprometem a realização das diversas tarefas do Farmacêutico.

4. Considerações Finais

Num Centro Hospitalar de referência e elevada complexidade como o CHUC, o Serviço de Farmácia Hospitalar desempenha um papel fundamental, garantindo o uso correto e racional do medicamento bem como a qualidade, eficácia e segurança de todos os cuidados farmacêuticos.

Estando inseridos na área da Saúde, em constante evolução e inovação, é responsabilidade individual dos Farmacêuticos a atualização permanente e a contínua formação. Num contexto de Farmácia Hospitalar, tal revela-se de extrema importância dado o surgimento quase diário de novos fármacos para diversas doenças graves sob investigação.

No que diz respeito ao meu estágio, faço dele um balanço bastante positivo. Foi uma experiência bastante enriquecedora tanto a nível pessoal como profissional, em que adquiri muitos conhecimentos relacionados com a atividade farmacêutica em meio hospitalar que, com certeza, contribuirão para a minha evolução enquanto futura Farmacêutica.

5. Referências Bibliográficas

[1] INFARMED - **Decreto-Lei n.º44 204, de 2 de Fevereiro de 1962 - Regulamento geral da Farmácia Hospitalar** [Acedido a 8 de março de 2022]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Santa Ana



Sob orientação do Dr. Raúl Almeida

I. Lista de Abreviaturas

COVID-19 - Doença de Coronavírus 2019

FSA – Farmácia Santa Ana

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

2. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) finaliza com a realização de um estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária, permitindo a capacitação dos estudantes através da aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso no ambiente real de trabalho e do contacto direto com o doente. Decidi realizar este estágio na Farmácia Santa Ana (FSA), no período compreendido entre 2 de março e 12 de julho de 2022, sob orientação do Dr. Raúl Almeida. Esta escolha prendeu-se com o facto da FSA apresentar uma equipa técnica de excelência e ser próxima do meu local de residência.

Atuando quer na vertente terapêutica quer na vertente preventiva, o papel dos Farmacêuticos Comunitários tem-se revelado determinante na área da Saúde Pública. Estes estão capacitados para realizar várias atividades farmacêuticas centradas no doente e no uso responsável do medicamento como a gestão e otimização da terapêutica, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros, a deteção precoce de diversas doenças e a promoção de estilos de vida mais saudáveis [1].

A FSA encontra-se localizada num meio relativamente pequeno, na freguesia de Ferreira-a-Nova, no concelho da Figueira da Foz. Apresenta uma equipa técnica constituída por 3 farmacêuticos, 1 técnico superior de farmácia, 1 técnico auxiliar de farmácia, 3 ajudantes técnicos e 2 auxiliares de serviços indiferenciados. Dispõe de um horário de funcionamento bastante alargado e de uma enorme variedade de serviços farmacêuticos de proximidade.

Ao longo deste relatório irei realizar uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), apresentando Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças referentes ao meu estágio e às atividades nele desenvolvidas, e ainda apresentar casos clínicos reais relativos a situações decorridas durante este período de estágio.

3. Análise SWOT

Tabela I - Resumo da Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária na FSA.

Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)
<ul style="list-style-type: none">– Equipa Técnica;– Planificação do Período de Estágio;– Prestação de Vários Serviços;– Produtos Veterinários.	<ul style="list-style-type: none">– Aconselhamento Farmacêutico;– Medicamentos Manipulados.
Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	Ameaças (<i>Threats</i>)
<ul style="list-style-type: none">– Novo Módulo de Atendimento do Sifarma;– Visita de Delegados de Informação Médica e Outros Formadores.	<ul style="list-style-type: none">– Medicamentos Esgotados;– Locais Concorrentes;– Receitas Manuais;– Falta de Confiança dos Utentes no Estagiário.

3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1. Equipa Técnica

A equipa técnica da FSA é uma equipa jovem que se caracteriza pelo profissionalismo, dinamismo e espírito de entreatajuda. É notável a capacidade de atuação e resposta face às mais variadas situações, com o objetivo de satisfazer as necessidades dos utentes. Ao longo do decorrer estágio é de destacar o acolhimento e acompanhamento contínuos bem como a disponibilidade para auxiliar e esclarecer qualquer dúvida.

3.1.2. Planificação do Período de Estágio

O período de estágio engloba duas etapas bem delineadas e organizadas: atividades de *backoffice* e atendimento ao público. Relativamente às atividades de *backoffice*, estas contemplam: receção de encomendas – verificação da integridade e quantidade recebida, dos prazos de validade e do preço de custo e cálculo do preço de venda ao público de acordo com a margem definida; correto armazenamento; realização de encomendas – de acordo com os stocks mínimos e máximos, a rotatividade e as condições comerciais; gestão de reservas; gestão de prazos de validade; gestão de devoluções; regularização de devoluções e notas de

crédito; elaboração da faturação e receituário. O atendimento ao público, numa primeira abordagem observacional e depois de forma autónoma supervisionada, trata-se da atividade mais exigente e de maior responsabilidade. Este permite aplicar os conhecimentos adquiridos durante o curso, nomeadamente nas Unidades Curriculares de Farmacologia e Indicação Farmacêutica, conhecer os vários tipos de receitas médicas e respetivos planos de comparticipação, familiarizar com os diferentes produtos existentes na FSA, associar princípios ativos e respetivas marcas comerciais e adquirir competências de comunicação e transmissão de informação aos utentes. Ambas as etapas recorrem à ferramenta SIFARMA, pelo que é importante o conhecimento do seu modo de funcionamento.

3.1.3. Prestação de Vários Serviços

A FSA dispõe de uma enorme variedade de serviços, tais como: nutrição, podologia, enfermagem, entregas ao domicílio gratuitas e serviços farmacêuticos, que incluem a administração de vacinas e injetáveis, a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (medição da pressão arterial, determinação da glicémia capilar, perfil lipídico completo, análises à urina), a realização de testes rápidos de antigénio para deteção da Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19), a preparação individualizada da medicação (PIM) e o ValorMed (programa de recolha de medicamentos fora de uso ou com prazo de validade expirado).

Importa destacar o serviço de PIM, serviço recente e diferenciador, que se revela de extrema importância na população idosa polimedicada. Este tem como principal objetivo garantir a correta administração dos medicamentos e melhorar a adesão à terapêutica.

3.1.4. Produtos Veterinários

Estando localizada num meio rural onde predomina a agropecuária, a FSA é especializada na dispensa e aconselhamento de produtos veterinários. Tal permite adquirir e consolidar os conhecimentos relativos à medicação animal e respetivas dosagens adquiridos na Unidade Curricular de Preparações de Uso Veterinário.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Aconselhamento Farmacêutico

O extenso plano curricular do MICF permite a aquisição de conhecimentos e competências para o aconselhamento farmacêutico, no entanto, o contacto com situações reais revela-se um obstáculo que se traduz na insegurança e hesitação durante o atendimento. Assim, torna-se necessário rever e estudar vários aspetos de forma a fornecer a melhor decisão farmacêutica, como: questões fundamentais a realizar tendo em conta a situação; produtos disponíveis na farmácia; informações relativas a posologia, efeitos adversos e interações medicamentosas; medidas não farmacológicas. Com o decorrer do estágio e com o auxílio constante da equipa, esta lacuna vai sendo colmatada.

3.2.2. Medicamentos Manipulados

Durante o período de estágio não foi possível o contacto com a preparação de medicamentos manipulados de forma a aplicar os conhecimentos galénicos e tecnológicos adquiridos. Tal prende-se com o aumento da industrialização do medicamento e, conseqüentemente, com a reduzida procura de medicamentos manipulados. Assim, a produção destes é bastante reduzida na FSA uma vez que a aquisição de matérias-primas em baixas quantidades se revela dispendiosa. As poucas prescrições existentes são encomendadas a uma Farmácia especializada na preparação de medicamentos manipulados.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®

O Sifarma é um *software* utilizado nas farmácias para gestão e atendimento. No que diz respeito, a FSA utiliza o novo módulo do Sifarma, versão melhorada do Sifarma® 2000. Este permite uma melhor gestão dos dados dos utentes e revela-se mais rápido e intuitivo.

3.3.2. Visita de Delegados de Informação Médica e Outros Formadores

A atualização técnica e científica, de extrema importância na área da Saúde, é constante na FSA. Diversas formações teóricas são realizadas por delegados de informação médica e outros formadores, de forma a apresentar marcas e os seus produtos bem como relembrar

abordagens terapêuticas. É de destacar as apresentações realizadas pela Bausch + Lomb[®], Pharma Nord[®], Tilman[®] e Angelini Pharma[®].

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Medicamentos Esgotados

A existência de medicamentos esgotados devido a exportações paralelas ou interrupção da produção por falta de princípios ativos consiste numa das principais ameaças ao atendimento. Na FSA, durante este período, a molécula pentoxifilina encontrou-se esgotada em ambas as suas formas disponíveis (Trental[®] 400 mg e Pentoxifilina Generis[®] 400 mg), o que impossibilitou a satisfação das necessidades dos utentes. Tal requer um esforço adicional por parte do Farmacêutico para explicar ao utente a situação e explorar possíveis soluções.

3.4.2. Locais Concorrentes

Atualmente, a venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) é permitida, por exemplo, em locais de venda de MNSRM e superfícies comerciais, que praticam preços mais acessíveis dada a aquisição em larga escala. No entanto, nestes locais não é possível obter acompanhamento e aconselhamento farmacêutico de forma a garantir o uso racional do medicamento e evitar problemas de automedicação.

3.4.3. Receitas Manuais

Apesar de pouco frequente, a prescrição médica por receita manual é permitida em situações devidamente justificadas. Para que os medicamentos possam ser dispensados e, posteriormente, comparticipados pelo Estado, estas receitas necessitam de uma extensa verificação a fim de avaliar se cumprem todos os requisitos exigidos. Além disso, verificam-se também problemas na interpretação da caligrafia do prescritor. Todos estes fatores podem contribuir para a possibilidade de ocorrência de erros, que podem ser minimizados através da prescrição eletrónica.

3.4.4. Falta de Confiança dos Utentes no Estagiário

É possível verificar a insegurança por parte dos utentes quando atendidos por um estagiário. Tal deve-se ao facto de se tratar de um meio pequeno, em que a maioria dos utentes são idosos e fidelizados, preferindo o atendimento por profissionais mais experientes e com os quais já têm empatia. No entanto, com o passar do tempo, é possível criar proximidade com a população, ganhando assim a sua confiança.

4. Casos Clínicos

Caso 1

A utente A, do sexo feminino e com cerca de 40 anos, dirige-se à FSA para adquirir algo para as suas unhas que se encontravam descoloradas, grossas e quebradas desde à cerca de 1 mês.

Questionei a utente se já tinha utilizado alguma medicação e se sentia dor ou desconforto, tendo esta respondido negativamente às duas questões. Percebi que se tratava da presença de um fungo nas unhas e aconselhei o dispositivo médico Mycosana® Unhas que trata infeções fúngicas ligeiras a moderadas [2]. Referi que deveria aplicar de manhã e à noite e limar as unhas 1 vez por semana. Além disso, como medidas não farmacológicas, frisei que deveria secar os pés completamente após o banho, mudar as meias com frequência e usar calçado bem ventilado.

Caso 2

A utente B, do sexo feminino e com cerca de 50 anos, dirige-se à FSA com queixas de diarreia desde à 1 dia.

Questionei se tinha sofrido alguma alteração na medicação ou iniciado algum antibiótico, se tinha regressado de viagem e ainda se apresentava febre ou vômitos, a qual negou. Assim, aconselhei um antidiarreico de origem bacteriana, Lactobacillus “LB”, que ajuda a regular os movimentos peristálticos através de três mecanismos: ação bacteriológica, imuno-estimulação específica das mucosas e estimulação do crescimento da flora acidógena de defesa [3]. Associei ainda um suplemento alimentar constituído por probióticos, prebióticos e vitaminas do complexo B, Biofast®, para auxiliar na reposição da flora intestinal [4]. Dei indicações relativamente à posologia de ambos e aconselhei ainda medidas não farmacológicas como

beber muita água, evitar gorduras e fibras, evitar leite e verduras, comer frutas cozinhadas e sem casca e lavar bem as mãos.

Caso 3

O utente C, do sexo masculino e com cerca de 20 anos, dirige-se à FSA com o objetivo de obter algo para a secura ocular, olhos cansados, ardor e lacrimejo.

Questionei o utente sobre à quanto tempo se encontrava assim e se teria conhecimento de uma possível causa, tendo este referido que tais sintomas se iniciaram quando começou a trabalhar num local com ar condicionado. Assim, aconselhei um lubrificante ocular, Artelac® Complete, constituído por ácido hialurónico (hidratante natural), por lípidos que permitem a atuação sobre as três camadas do filme lacrimal e por carbómero e glicerol (hidratantes adicionais) [5]. Referi que pode utilizar as gotas sempre que seja necessário para o alívio imediato e prolongado dos sintomas.

Caso 4

A utente D, do sexo feminino e com cerca de 50 anos, dirige-se à FSA apresentando queixas de cansaço, sensação de pernas inchadas e pesadas e dor nos membros inferiores.

Questionei a utente sobre qual a sua medicação habitual e se já tinha acontecido alguma vez, tendo esta referido que já é habitual no período do verão. Assim, aconselhei a toma de bioflavonoides 1000 mg, uma vez por dia, para o tratamento dos sintomas e sinais relacionados com a insuficiência venosa através da sua ação protetora vascular e venotrópica [6]. Além disso, aconselhei a utilização de um gel de polisulfato sódico de pentosano para aplicação tópica várias vezes ao dia. A utilização deste gel apresenta melhorias na circulação através dos seus efeitos anticoagulante, anti-inflamatório, anestésico local e refrescante [7]. Como medidas não farmacológicas, recomendei o exercício das pernas, a utilização de vestuário apropriado, a elevação das pernas durante a noite para facilitar a circulação sanguínea e a possível utilização de meias de compressão durante esta altura do ano.

Caso 5

O utente E dirige-se à FSA com o intuito de obter algo para as suas cabras, referindo que estas se encontram mais magras e a comer pouco.

Questionei se as mesmas se encontravam desparasitadas, tendo o utente referido que sim. Questionei ainda se apresentavam sintomas de doença, o qual negou. Assim, aconselhei um suplemento alimentar mineral completo constituído por carbonato de cálcio, fosfato monodivale, cloreto de sódio, óxido de magnésio, vitaminas e aminoácidos, indicado para complementar a dieta e fornecer de forma equilibrada os nutrientes necessários. Indiquei ainda a dose que deve ser adicionada diariamente à ração ou forragem.

Caso 6

O utente F, do sexo masculino e com cerca de 30 anos, dirige-se à FSA revelando uma sensação de enfartamento e queimadura no meio do peito após as refeições durante a última semana.

Questionei o utente se tomava alguma medicação e se tinha mais algum sintoma, o qual negou. Assim, estando perante uma situação de azia e dispepsia, aconselhei uma combinação de carbonato de di-hidróxido de alumínio e sódio (antiácido) e dimeticone (antiespuma), agentes que neutralizam a acidez e diminuem a acumulação de gases, respetivamente [8]. Como medidas não farmacológicas, recomendei uma alimentação saudável, comer devagar e mastigar bem os alimentos, fazer exercício regularmente, não se deitar logo após as refeições e dormir com a cabeceira da cama elevada.

5. Considerações Finais

A Farmácia Comunitária, dada a sua proximidade e disponibilidade, é o primeiro local a que a maioria dos utentes se dirige de forma a obter aconselhamento sobre a sua saúde. Assim, tem um papel determinante na promoção da saúde e prevenção da doença.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária revela-se crucial para aprofundar e adquirir conhecimentos relativamente à organização e gestão da farmácia e à interação entre o doente, o Farmacêutico e o medicamento. No que diz respeito ao meu estágio na FSA, este revelou-se bastante completo e profícuo dado que tive a oportunidade de experienciar um pouco de todas as funções que o Farmacêutico Comunitário pode exercer. Realço ainda o apoio constante, o carinho e a confiança de toda a equipa desde o primeiro dia, que decerto contribuíram para o meu crescimento enquanto futura Farmacêutica.

6. Referências Bibliográficas

[1] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

[2] MYCOSANA - **Mycosana® Unhas** [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.mycosan.com/pt/mycosana-unhas/mycosana-unhas-pack-economico-10-ml/>

[3] INFARMED - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Lacteol 5000 M.U.** [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

[4] SILFARMAPLUS - **Biofast®** [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível em <https://silfarmaplus.pt/produto/biofast/>

[5] BAUSCH + LOMB - **Artelac® Complete** [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível em <https://www.bausch.com.pt/produtos/saude-ocular/olho-seco/artelacr-complete/>

[6] INFARMED - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Daflon 1000 mg** [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[7] THROMBOCID® GEL - **Thrombocid® Gel** [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível em <https://thrombocid.pt/thrombocidgel/>

[8] INFARMED - **Resumo das Caraterísticas do Medicamento: Kompensan Trieffect, 340 mg + 30 mg** [Acedido a 9 de agosto de 2022]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Parte III

Monografia

“Análise Crítica das Terapias para a Fibrose Pulmonar Idiopática”

Sob orientação do Professor Doutor Luís Maria Bimbo

I. Resumo

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença pulmonar crónica de causa desconhecida e atualmente sem cura disponível. Embora extensivamente estudada, a sua fisiopatologia ainda não se encontra totalmente definida. As terapias atuais existentes, pirfenidona e nintedanib, aliadas a melhores cuidados de suporte, apenas permitem retardar o declínio da função pulmonar e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Atualmente, encontram-se a decorrer vários ensaios clínicos para avaliar a eficácia e segurança de novas opções terapêuticas que incluem novos compostos, novas estratégias de entrega dos fármacos e terapia baseada em células.

Esta revisão contempla uma análise crítica sobre as terapias atuais e futuras para o tratamento da FPI, incluindo uma descrição da doença e gestão atual da mesma.

Palavras-Chave

Fibrose Pulmonar Idiopática; Terapias; Pirfenidona; Nintedanib.

2. Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic lung disease of unknown cause with no currently available cure. Although extensively studied, its pathophysiology is not yet fully defined. The therapies currently employed, pirfenidone and nintedanib, combined with better supportive care, only slow the decline in lung function and improve patients' life quality.

Currently, several clinical trials are ongoing to evaluate the efficacy and safety of new therapeutic options including new compounds, new drug delivery strategies and cell-based therapy.

This review provides a critical analysis of current and future therapies for the treatment of IPF, as well as a description of the disease and current management.

Keywords

Idiopathic Pulmonary Fibrosis; Therapies; Pirfenidone; Nintedanib.

3. Abreviaturas

AEC1s - Células Alveolares de Tipo 1

AEC2s - Células Alveolares de Tipo 2

BMPs - Proteínas Morfogenéticas Ósseas

CTGF - Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FDA - *Food and Drug Administration*

FGF - Fator de Crescimento de Fibroblastos

FPI - Fibrose Pulmonar Idiopática

ICER - Rácio Incremental Custo-Efetividade

LPA - Ácido Lisofosfatídico

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

PDGF - Fator de crescimento derivado de plaquetas α e β

QALY - Ano de Vida Ajustado à Qualidade

TGF- β - Fator de Crescimento Transformador Beta

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

4. Introdução

A FPI, doença pulmonar fibrótica com maior incidência e prevalência na população idosa, está associada a uma sobrevida média de 3 anos após o diagnóstico. Está normalmente presente juntamente com outras comorbidades comuns da idade, prejudicando de forma significativa a qualidade de vida dos doentes e, conseqüentemente, aumentando a predisposição para a utilização dos cuidados de saúde, a taxa de admissão hospitalar e os custos médicos diretos. Assim, esta doença representa uma enorme carga sobre a economia e sobre os recursos de utilização dos cuidados de saúde. Atualmente, são necessários estudos adicionais para determinar como reduzir estes custos (Raimundo *et al.*, 2016).

A FPI é a forma mais comum de pneumonia intersticial idiopática. Trata-se de uma doença crônica, progressiva e de causa desconhecida. Interações genéticas e ambientais contribuem para a ocorrência de lesões epiteliais recorrentes com conseqüente ativação de células mesenquimais, formação de focos fibroblásticos, deposição de matriz extracelular e destruição da arquitetura pulmonar (King, Pardo e Selman, 2011).

As opções terapêuticas atuais para esta patologia incluem dois fármacos capazes de retardar a progressão da doença e aumentar a qualidade de vida: nintedanib e pirfenidona, ambos agentes antifibróticos associados a problemas de tolerabilidade (Spagnolo *et al.*, 2021).

As *guidelines* atuais para a gestão da doença contemplam recomendações baseadas em evidências para a prestação de melhores cuidados de saúde aos doentes com FPI, tendo em conta a sua individualidade (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

A falta de opções de tratamento e a pesquisa dinâmica e emergente dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da FPI permitiu a identificação de novos alvos terapêuticos e, conseqüentemente, de novos fármacos atualmente investigados em ensaios clínicos (Spagnolo *et al.*, 2021). Além disso, novas estratégias de entrega dos fármacos baseadas em nanopartículas envolvendo a administração pulmonar e terapias baseadas em células têm vindo a ser estudadas (Ghumman *et al.*, 2021; Lu e El-Hashash, 2019).

Esta monografia desenvolve e reúne as informações disponíveis sobre a FPI, incluindo fisiopatologia, critérios de diagnóstico, opções atuais de tratamento e perspectivas terapêuticas futuras.

5. Metodologia de Pesquisa

Para a elaboração deste trabalho de revisão, os artigos analisados foram obtidos através da pesquisa em diversas bases de dados, como *Google Scholar* e *PubMed*.

A pesquisa decorreu entre janeiro e agosto de 2022, tendo sido usados os seguintes termos para a mesma: “*idiopathic pulmonary fibrosis*”, “*idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis*”, “*idiopathic pulmonary fibrosis therapies*”, “*nintedanib*”, “*pirfenidone*”, “*cost benefit ratio of pirfenidone and nintedanib*” e “*idiopathic pulmonary fibrosis guidelines*”.

Foram selecionados os artigos mais relevantes de acordo com os objetivos propostos, num total de 38 artigos.

6. Fibrose Pulmonar Idiopática

6.1. Incidência e Prevalência

A FPI é uma doença pulmonar rara, no entanto, com uma morbidade significativa. A idade média dos doentes está situada entre os 65 e os 70 anos, aumentando a incidência com a idade. Afeta maioritariamente os homens e está frequentemente associada a fatores de risco ambientais, ocupacionais e genéticos (Maher *et al.*, 2021).

A heterogeneidade dos estudos epidemiológicos devido à atualização constante dos critérios de diagnóstico, à variabilidade individual e às diferenças metodológicas dos vários estudos impede a interpretação precisa do impacto total da doença (Maher *et al.*, 2021). Ainda assim, estudos permitiram estimar uma incidência entre 4,6 e 16,3 por 100 000 indivíduos e uma prevalência de 13 a 20 casos por 100 000 indivíduos (King *et al.*, 2011).

Globalmente, o número de doentes com esta patologia está a aumentar. Tal pode dever-se ao envelhecimento da população, à maior consciencialização sobre a doença ou à evolução e atualização dos meios de diagnóstico (Maher *et al.*, 2021).

6.2. Fatores de Risco

São vários os fatores de risco que podem aumentar a suscetibilidade individual de desenvolvimento de FPI tornando-se importante perceber qual o seu papel na fisiopatologia da doença. Estes podem ser classificados como intrínsecos (suscetibilidade genética, idade

avançada, sexo masculino, microbioma pulmonar) ou extrínsecos (exposições ambientais e ocupacionais e tabagismo) (Zaman & Lee, 2018).

A suscetibilidade genética representa um papel importante na doença: variantes genéticas comuns foram identificadas e representam cerca de um terço do risco de desenvolvimento da doença (Richeldi *et al.*, 2017), através de um padrão de transmissão vertical autossômico dominante com penetrância reduzida (King *et al.*, 2011).

O gene MUC5B codifica a proteína mucina 5B responsável pela produção de muco e pela defesa do hospedeiro (Richeldi *et al.*, 2017). No pulmão, MUC5B é expresso especificamente no epitélio broncoalveolar. A variante promotora rs35705950 de MUC5B com ganho de função está associada a um risco aumentado de desenvolver FPI. Os mecanismos pelo qual tal ocorre não estão totalmente esclarecidos, no entanto, existem duas hipóteses: a sobreexpressão de MUC5B interrompe as vias normais de desenvolvimento e os mecanismos reparadores normais no pulmão distal, o que resulta em fibroproliferação e formação de cistos em favo de mel; a sobreexpressão de MUC5B inicia e exacerba lesões e reparos recorrentes na junção broncoalveolar levando a efeitos extracelulares de redução da depuração mucociliar, retenção de partículas e aumento da lesão pulmonar que, com o tempo, culminam em tecido cicatricial e fibroproliferação persistente (Schwartz, 2018).

Evidências atuais suportadas por estudos de fisiopatologia e observacionais sustentam a hipótese de que a FPI pode ser causada por exposições ambientais e ocupacionais associadas ao tabagismo, agricultura, gado, pó de madeira, metal e sílica (Taskar & Coultas, 2006). A exposição ao fumo do cigarro tem várias repercussões associadas ao desenvolvimento de FPI, como o aceleração do encurtamento dos telômeros e o aumento do *stress* do retículo endoplasmático. *In vitro*, células epiteliais alveolares expostas ao fumo do cigarro sobreexpressam genes associados à transição epitelial-mesenquimal e adquirem um fenótipo igual a fibroblastos. Além disso, a própria nicotina pode induzir a produção do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), mediador importante da fibrose (Zaman e Lee, 2018).

Determinadas comorbilidades, como a doença do refluxo gastroesofágico, podem constituir também fatores de risco para o desenvolvimento da FPI. Pensa-se que o refluxo gastroesofágico e subsequente microaspiração possam contribuir para a fisiopatologia da doença dada a lesão repetitiva sobre o pulmão (Zaman e Lee, 2018).

6.3. Fisiopatologia

Os mecanismos moleculares da FPI baseiam-se num processo de reparação mal adaptado. As células alveolares de tipo 2 (AEC2s) são células-tronco existentes dentro do pulmão que contribuem para a renovação das células alveolares de tipo I (AEC1s) durante a homeostase ou após lesão celular. No tecido dos doentes, verifica-se: perda de AEC1s, presença de AEC2s anormais, focos fibroblásticos adjacentes a células alveolares hiperplásicas ou apoptóticas e encurtamento precoce dos telómeros de AEC2s. Uma vez anormalmente ativadas, as células epiteliais alveolares secretam fatores de crescimento fibrogénicos e citocinas e promovem a transição epitelial-mesenquimal aberrante e a ativação de miofibroblastos. Estes depositam quantidades aumentadas de componentes alterados da matriz extracelular, o que resulta na destruição da arquitetura pulmonar e interrupção das trocas gasosas (Figura I) (Richeldi *et al.*, 2017).

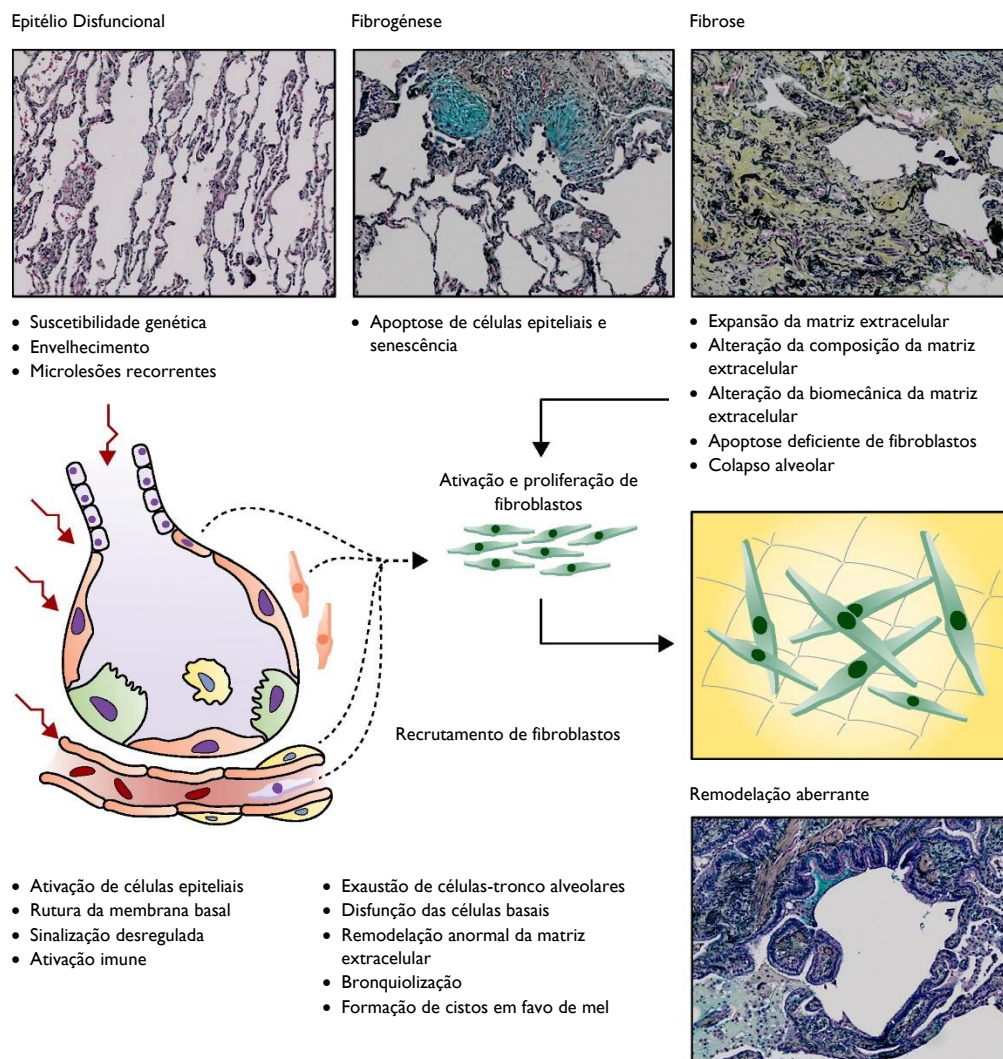


Figura I – Mecanismos Propostos para a FPI (Richeldi, Collard e Jones, 2017).

6.4. Diagnóstico

O diagnóstico da FPI trata-se de um processo dinâmico dirigido por uma equipa multidisciplinar, que requer o acompanhamento próximo do doente. É fundamental que este seja preciso de modo a orientar as decisões terapêuticas (Tzilas *et al.*, 2017).

Deve iniciar-se pelo estabelecimento da probabilidade clínica pré-teste com base na idade, no sexo e na extensão da fibrose (Tzilas *et al.*, 2017).

A pneumonia intersticial comum é o padrão radiológico característico da FPI que se caracteriza por uma distribuição heterogénea predominantemente subpleural e basal, faveolamento, bronquiectasia de tração e opacidade reticular subpleural. A Diretriz Oficial de Prática Clínica ATS/ERS/JRS/ALAT de 2018 propõe recomendações clínicas para o diagnóstico da FPI através da utilização de imagens obtidas por tomografia computadorizada de alta resolução. Doentes com idade superior a 60 anos, dispneia de esforço inexplicada, tosse, infiltrados pulmonares bilaterais inexplicáveis e crepitações inspiratórias bibasilares são suspeitos de ter FPI sendo, por isso, avaliados segundo critérios de diagnóstico estabelecidos. Assim, segundo estas diretrizes, o diagnóstico de FPI exige a exclusão de outras causas conhecidas de doença pulmonar intersticial, a presença do padrão de pneumonia intersticial comum na tomografia computadorizada de alta resolução e combinações específicas de padrões de tomografia computadorizada de alta resolução e padrões histopatológicos em doentes submetidos a biópsia pulmonar (Raghu *et al.*, 2018).

6.5. Guidelines Atuais para Gestão da Doença

A gestão de doentes com FPI tem como objetivos primordiais controlar os sintomas, melhorar o estado geral de saúde, preservar a função pulmonar, minimizar os efeitos adversos do tratamento e melhorar a sobrevida (Martinez *et al.*, 2017). Atualmente, esta incide sobre o tratamento farmacológico e não farmacológico, tendo em consideração as necessidades e preferências individuais de cada doente (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

Com base em evidências adquiridas ao longo do tempo, a Diretriz Oficial de Prática Clínica ATS/ERS/JRS/ALAT de 2015 propõe recomendações fortes e condicionais a favor e contra o uso de determinadas terapias farmacológicas no tratamento da FPI (Tabela I) (Raghu *et al.*, 2015).

Tabela I – Recomendações de Diretrizes Internacionais para o Tratamento da FPI (Raghu *et al.*, 2015).

	Contra	A Favor
Forte	Anticoagulação (Varfarina) Imatinib Prednisona + Azatioprina + N-acetilcisteína Ambrisentan	----
Condicional	Sildenafil Macitentan/Bosentano Monoterapia com N-acetilcisteína	Pirfenidona Nintedanib Terapia Anti-Ácida

As recomendações contra o uso dos tratamentos enunciados na tabela têm por base a realização de ensaios clínicos que não revelaram benefício em termos de declínio da capacidade vital forçada e progressão da doença, tendo alguns até apresentado problemas de segurança ao nível do aumento do risco de efeitos adversos e da mortalidade (Raghu *et al.*, 2015).

A combinação de prednisona, azatioprina e N-acetilcisteína já foi extensamente utilizada no tratamento da FPI. No entanto, estudos posteriores sobre a eficácia e segurança revelaram o aumento do risco de morte e de hospitalizações em doentes com FPI tratados com esta terapia tripla (Members of the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, 2012).

Dada a possibilidade de a doença do refluxo gastroesofágico ser um fator de risco desencadeante da doença, estudos observacionais relevaram benefícios no declínio da capacidade vital forçada e na sobrevida de doentes com FPI a realizar terapêutica com antiácidos (Raghu *et al.*, 2015).

Ainda no que diz respeito ao tratamento farmacológico, este inclui também o controlo dos sintomas da doença, nomeadamente através do uso de opióides e corticosteróides (National Institute for Health and Care Excellence, 2013). Tem sido também sugerido o tratamento com talidomida uma vez que esta demonstrou melhorar a tosse e a qualidade de vida respiratória em doentes com FPI (Horton *et al.*, 2012).

Relativamente ao tratamento não farmacológico, este centra-se no estabelecimento de melhores cuidados de suporte adaptados à gravidade da doença, à taxa de progressão e à preferência da pessoa. Estes devem incluir: apoio, aconselhamento e tratamento para a

cessação tabágica; apoio informativo e psicológico; gestão de comorbilidades; reabilitação pulmonar (exercícios e componentes educacionais adaptados às necessidades individuais dos doentes para auxílio na gestão de determinados sintomas); oxigenoterapia (aumento dos níveis de oxigénio com subsequente controlo da falta de ar); transplante pulmonar (em doentes sem contra-indicações); ventilação mecânica (em caso de insuficiência respiratória); cuidados paliativos (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).

6.6. Terapias Atuais

Anteriormente, o tratamento da FPI consistia em fármacos anti-inflamatórios e/ou imunossupressores, baseado na hipótese de que a inflamação crónica era o mecanismo responsável pela doença (Sgalla, Comes e Richeldi, 2021).

O surgimento de dois agentes antifibróticos, atualmente disponíveis, modificou o processo de gestão da doença, quando estes se revelaram capazes de retardar o declínio da função pulmonar nos doentes. Analisando os resultados dos vários estudos realizados ao longo dos anos, a pirfenidona e o nintedanib demonstram-se seguros, eficazes e com um perfil de tolerabilidade aceitável. A escolha de um antifibrótico em detrimento do outro deve ter em conta o perfil de tolerabilidade, os efeitos secundários esperados e as preferências pessoais do doente (Sgalla, Comes e Richeldi, 2021).

6.6.1. Pirfenidona

A pirfenidona foi o primeiro fármaco aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da FPI (Sgalla, Comes e Richeldi, 2021). Trata-se de um composto sintético de piridona disponível oralmente que inibe a progressão da fibrose e a perda da função pulmonar em doentes com FPI leve a moderada através das suas propriedades anti-fibróticas, anti-inflamatórias e antioxidantes (Lyseng-Williamson, 2018). Ainda que o seu mecanismo de ação não esteja totalmente esclarecido, sugere-se que esta atue através da regulação negativa dos fatores de crescimento pró-fibróticos e da redução da peroxidação lipídica e do stress oxidativo (Spagnolo *et al.*, 2021). Tal resulta na inibição da proliferação de fibroblastos, na diminuição da diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos e na redução da produção de colagénio (Sgalla, Comes e Richeldi, 2021).

Com o objetivo de avaliar o tratamento da FPI com pirfenidona, foi realizado o estudo ASCEND, que envolveu ensaios clínicos de fase 3 randomizados, duplamente-cegos e controlados por placebo. Este revelou que o tratamento com pirfenidona está associado a uma redução significativa da progressão da doença, retratada através da função pulmonar (alterações na capacidade vital forçada), da tolerância ao exercício físico (distância de caminhada de 6 minutos) e da sobrevida livre de progressão em doentes com FPI. No que diz respeito ao perfil de efeitos secundários relatados, este inclui efeitos gastrointestinais e dermatológicos aceitáveis, de gravidade leve a moderada (King *et al.*, 2014). Estes podem ser minimizados através da toma com alimentos e do uso de protetor solar e roupas de proteção, respetivamente, e, ainda, através do ajuste de dose ou interrupção/suspensão do tratamento (Lyseng-Williamson, 2018).

A pirfenidona é maioritariamente metabolizada pelo citocromo P450 1A2, podendo ocorrer interações medicamentosas clinicamente relevantes entre esta e inibidores ou indutores do CYPIA2. Assim, é contraindicado o uso concomitante de pirfenidona e fluxovamina (inibidor do CYPIA2) e desaconselhado fumar (indutor do CYPIA2). Além disso, o seu uso é contraindicado em caso de insuficiência grave/doença terminal hepática ou renal (Lyseng-Williamson, 2018).

Com vista a aumentar a adesão à terapêutica, foi recentemente desenvolvida uma formulação de comprimidos bioequivalentes de pirfenidona que permitiram a redução da carga diária associada à formulação em cápsulas (Lyseng-Williamson, 2018).

6.6.2. Nintedanib

O nintedanib foi simultaneamente aprovado para o tratamento da FPI pela EMA e pela FDA (Sgalla, Comes e Richeldi, 2021). É um inibidor intracelular de vários recetores da tirosina cinase, incluindo o recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e os recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas α e β (PDGF). A inibição destes recetores interfere com a proliferação e migração de fibroblastos pulmonares e com a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos (Spagnolo *et al.*, 2021).

Com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do nintedanib no tratamento da FPI, foi realizado o estudo INPULSIS, que envolveu ensaios de fase 3 randomizados, duplamente-cegos e controlados por placebo. Os resultados deste demonstraram que o nintedanib reduziu

significativamente o declínio da capacidade vital forçada no decorrer do período de tratamento, o que é coerente com a redução da progressão da doença. Efeitos secundários de natureza gastrointestinal, mais especificamente diarreia, foram os mais relatados (Richeldi *et al.*, 2014).

Deve ter-se em atenção que nintedanib é substrato da glicoproteína-P e, por isso, interage com indutores e inibidores da glicoproteína-P. Além disso, está contraindicado em doentes com hipersensibilidade à soja ou amendoim e com insuficiência hepática (Lyseng-Williamson, 2018).

Dada a inibição do VEGF pelo nintedanib, o risco de hemorragia aumenta. Assim, em doentes com maior risco hemorrágico ou a realizar terapia anticoagulante, deve ser avaliada a relação risco-benefício da utilização deste medicamento (Richeldi, Collard e Jones, 2017).

6.6.3. Análise Custo-Benefício dos Medicamentos Antifibróticos

No Reino Unido, tanto a pirfenidona como o nintedanib foram avaliados de acordo com o processo de avaliação de tecnologia única do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), cujo objetivo é avaliar a sua relação custo-benefício na indicação clínica para a qual estão aprovados (National Institute for Health and Care Excellence, 2015, 2016).

Relativamente à pirfenidona, esta é considerada custo-efetiva no tratamento da FPI, em comparação com os melhores cuidados de suporte, se o doente apresentar uma capacidade vital forçada prevista entre 50% e 80% e se o fabricante fornecer o fármaco com o desconto acordado no esquema de acesso do doente sendo que, em caso de progressão da doença, o tratamento deve ser interrompido. Nestas condições, o rácio incremental custo-efetividade (ICER) aproxima-se do limiar máximo da disposição para pagar por cada ano de vida ajustado à qualidade (QALY) ganho (National Institute for Health and Care Excellence, 2016).

O ICER do nintedanib em comparação com os melhores cuidados de suporte não se encontra dentro do intervalo considerado rentável para o sistema de saúde. Apenas é considerado custo-efetivo em comparação com a pirfenidona, apresentando uma relação custo-benefício semelhante. Assim, apenas é recomendado nas mesmas condições em que a pirfenidona é custo-efetiva (National Institute for Health and Care Excellence, 2015).

Em Portugal, a análise custo-benefício no cenário económico atual é feita através da elaboração de relatórios de avaliação prévia dos medicamentos para uso humano em meio hospitalar. Nestes, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução da

pirfenidona e do nintedanib foram considerados aceitáveis após o estabelecimento de condições para a sua utilização em entidades do Sistema Nacional de Saúde e tendo em conta as características específicas de ambos os medicamentos e da doença em causa (INFARMED, 2016, 2017).

6.7. Terapias Futuras

Decorrente da pesquisa dinâmica e constante acerca da fisiopatologia concreta da FPI, novos alvos terapêuticos e novas abordagens de tratamento têm sido identificados. Atualmente, estes encontram-se em investigação através de ensaios clínicos, com o objetivo primordial de encontrar uma cura para a doença (Spagnolo *et al.*, 2021).

6.7.1. Lebrikizumab

A interleucina-13 é uma citocina Th2 que intervém no desenvolvimento de fibrose e na remodelação tecidual através da ativação do TGF- β (Hewitt e Maher, 2019). Estudos com ratos com fibrose pulmonar induzida por bleomicina revelaram que a interleucina-13 se encontra aumentada nestes. O bloqueio de anticorpos para a interleucina-13 resultou na redução de alterações fibróticas (Belperio *et al.*, 2002).

O lebrikizumab trata-se de um anticorpo monoclonal que se liga à interleucina-13 solúvel. Este foi avaliado em monoterapia ou em combinação com pirfenidona no estudo RIFF, através da realização de um ensaio clínico de fase II randomizado, duplamente-cego e controlado por placebo. Apesar do perfil de segurança aceitável, o lebrikizumab não demonstrou eficácia na redução do declínio da função pulmonar (Maher *et al.*, 2021).

6.7.2. GLPG-1690 e BMS-986020

A lisofosfatidilcolina é convertida na sua forma ativa, ácido lisofosfatídico (LPA), pela enzima autotaxina. O LPA ativa cascatas de sinalização implicadas na resposta à lesão e no desenvolvimento de fibrose através de recetores acoplados à proteína G. Nos pulmões encontram-se maioritariamente recetores LPA1 e LPA2 que estimulam o crescimento e proliferação celular e a sobreexpressão do fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) e do TGF- β em células epiteliais e macrófagos e aumentam a permeabilidade vascular, respetivamente (Sgalla, Lerede e Richeldi, 2021).

No tecido pulmonar de doentes com FPI foram detetadas concentrações elevadas de autotaxina, revelando-se esta um potencial alvo terapêutico (Oikonomou *et al.*, 2012). Um estudo multicêntrico de fase IIa randomizado e controlado por placebo avaliou GLPG1690, inibidor seletivo da autotaxina, administrado oralmente. Este não revelou poder estatístico suficiente para avaliar a eficácia, no entanto, a capacidade vital forçada manteve-se estável em comparação com o grupo placebo, em que diminuiu. Foram registados efeitos secundários de gravidade leve a moderada, como tosse e infeções respiratórias (Maher *et al.*, 2018). De forma a confirmar tais resultados, iniciaram-se de seguida ensaios clínicos paralelos de fase III, no entanto, estes foram descontinuados devido a problemas de segurança (Sgalla, Lerede e Richeldi, 2021).

Outro potencial alvo terapêutico trata-se do recetor LPA. Num ensaio clínico multicêntrico de fase II randomizado e duplo-cego foi avaliada a eficácia e segurança de BMA-986020, antagonista seletivo do recetor LPA1. Este revelou uma redução mais lenta da taxa de declínio da capacidade vital forçada em comparação com o grupo placebo, no entanto, o estudo foi descontinuado devido a casos de colecistite e elevação das enzimas hepáticas (Palmer *et al.*, 2018). Recentemente iniciou-se a avaliação da eficácia de um novo antagonista de LPA1 com propriedades antifibróticas, BMS-986278, num ensaio clínico de fase II multicêntrico e randomizado (Sgalla, Lerede e Richeldi, 2021).

6.7.3. PRM-151

A pentraxina 2 (proteína amilóide P sérica) trata-se de um recetor de reconhecimento de padrões do plasma sanguíneo sintetizado no fígado durante o estado de equilíbrio (Hewitt e Maher, 2019). Níveis sanguíneos elevados desta em indivíduos saudáveis contribuem para a regulação da resposta imunitária inata através da migração de neutrófilos da corrente sanguínea para os tecidos, da maturação de monócitos em macrófagos fagocitários e da inibição da conversão de monócitos em fibrócitos. Doentes com FPI apresentam concentrações plasmáticas de pentraxina 2 reduzidas, o que desencadeia a ativação de macrófagos alternativos e o desenvolvimento de tecido fibrótico. Estudos em modelos animais com sobreexpressão de bleomicina e TGF- β revelaram que PRM-151, pentraxina humana recombinante, inibe a diferenciação de fibrócitos e reduz a extensão de fibrose (Sgalla, Lerede e Richeldi, 2021).

Um ensaio clínico de fase II randomizado, duplo cego e multicêntrico foi realizado com o objetivo de avaliar a eficácia de PRM-151, administrada por via intravenosa, em doentes com

FPI leve a moderada. Este revelou um declínio mais lento da função pulmonar, refletido através da capacidade vital forçada, sendo o efeito adverso mais comum a tosse (Raghu *et al.*, 2018). Tais resultados justificaram a realização de ensaios de fase III, recentemente iniciados (Sgalla, Lerede e Richeldi, 2021).

6.7.4. Pamrevlumab

Pamrevlumab é um anticorpo monoclonal recombinante humano antagonista do CTGF. Este fator é secretado por células epiteliais alveolares, endoteliais e mesenquimais e tem funções como a transição epitelial-mesenquimal, a deposição de compostos da matriz extracelular e a quimiotaxia. Doentes com FPI apresentam níveis mais elevados de CTGF, comparativamente a indivíduos saudáveis (Sgalla, Lerede e Richeldi, 2021).

No estudo PRAISE, ensaio de fase IIb controlado por placebo, foi realizado com o objetivo de obter dados acerca da eficácia do pamrevlumab, administrado via intravenosa, em doentes com FPI leve a moderada. O pamrevlumab demonstrou reduzir o declínio da capacidade vital forçada, atenuar a progressão da doença e ser bem tolerado (Richeldi *et al.*, 2020). Com base nestes resultados, o pamrevlumab revelou-se um tratamento promissor, seguro e eficaz, sendo dois estudos paralelos de fase III iniciados (Sgalla, Lerede e Richeldi, 2021).

6.7.5. N-acetilcisteína

O uso de N-acetilcisteína em monoterapia revelou-se ineficaz ao não apresentar benefícios significativos na preservação da capacidade vital forçada (Members of the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, 2014). No entanto, estudos recentes demonstraram que a N-acetilcisteína pode diminuir a progressão da doença, as hospitalizações e a mortalidade em doentes com o genótipo TOLLIP rs3750920 TT (Oldham *et al.*, 2015). Assim, ensaios clínicos de fase III foram iniciados com o objetivo de avaliar o seu efeito em doentes com este polimorfismo específico (Sgalla, Lerede e Richeldi, 2021).

6.7.6. Tilorone

As proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), membros da superfamília de proteínas do TGF- β , estão envolvidas na manutenção da homeostase tecidual e na regeneração após lesão.

Estudos revelam que doentes com FPI apresentam quantidades aumentadas de *gremlin*, inibidor das BMPs, o que resulta na diminuição da sinalização destas e no conseqüente aumento da sinalização do TGF- β (Leppäranta *et al.*, 2013).

Tilorone, antigo medicamento antiviral, demonstrou induzir a sinalização de BMPs, diminuir a sinalização de TGF- β e induzir a produção de interferon gama, sugerido como agente antifibrótico. Estudos em ratos com fibrose induzida por sílica revelaram que a administração de tilorone reduziu o nível de expressão de genes de colagénio no tecido pulmonar. No entanto, este apresentou alguns secundários que impedem o seu uso a longo prazo, como alterações oculares reversíveis (Leppäranta *et al.*, 2013; Vartiainen *et al.*, 2018).

Estudos posteriores revelaram ainda que esta molécula pode ser formulada como pó seco inalável, tendo potencial antifibrótico oral e inalável (Vartiainen *et al.*, 2018).

6.7.7. Estratégias de Entrega de Fármacos para Tratamento da FPI

A administração pulmonar, permitindo uma entrega mais eficaz e específica, apresenta vantagens como: rápido início de ação, redução da entrada de fármacos na circulação sistémica e, conseqüentemente, de efeitos secundários; administração não invasiva; melhor adesão terapêutica por parte do doente. Esta pode estar associada a problemas de estabilidade e absorção, no entanto, estes podem ser ultrapassados pela nano- ou microencapsulação. Tal torna-se, assim, uma alternativa interessante aos métodos existentes para o tratamento da FPI (Ghumman *et al.*, 2021).

Formulações à base de nanopartículas com tamanho compreendido entre 50 e 200 nm demonstraram ser adequadas para a deposição alveolar e internalização celular pós-nebulização, evitando o reconhecimento e fagocitose por macrófagos alveolares. Estas são ainda revestidas com polímeros biocompatíveis e biodegradáveis presentes em quantidades significativas no surfactante pulmonar, o que permite libertar o fármaco de forma sustentada, evitar a depuração sistémica e ultrapassar as barreiras do tecido pulmonar (Ghumman *et al.*, 2021).

Atualmente, encontram-se a decorrer ensaios clínicos que avaliam a entrega de fármacos antifibróticos, isolados ou em terapia combinada, através desta estratégia de entrega (Ghumman *et al.*, 2021).

6.7.8. Terapias Baseadas em Células

Na FPI, a terapia celular consiste na substituição das células danificadas por células regeneradas ou nas propriedades parácrinas das células administradas (Lu e El-Hashash, 2019).

As células-tronco mesenquimais, originárias de tecidos como a medula óssea, o tecido adiposo e o cordão umbilical, são multipotentes, podendo diferenciar-se em várias linhagens celulares (Lu e El-Hashash, 2019). Evidências experimentais demonstraram que estas apresentam forte ação antifibrótica e propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Além disso, estudos pré-clínicos associaram a administração de células-tronco mesenquimais à regulação negativa da via de sinalização do TGF- β e a melhoras na histopatologia pulmonar, na extensão da fibrose e no conteúdo de colagénio pulmonar (Spagnolo *et al.*, 2021).

Atualmente, decorrem vários ensaios clínicos com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do tratamento da FPI com base em células-tronco. Nestes, as células-tronco mesenquimais são as mais usadas dada a sua baixa imunogenicidade, risco de teratoma e inexistência de problemas éticos. Importa ter em atenção a seleção da via de entrega mais adequada para o recrutamento eficiente das células-tronco para o pulmão e do método para induzir a diferenciação funcional das células (Lu e El-Hashash, 2019).

7. Análise Crítica

Ainda que se trate de uma doença rara, a FPI é uma doença com elevada morbidade e mortalidade e que representa uma elevada sobrecarga sobre o sistema de saúde. Nos últimos anos, são notórios os esforços da comunidade científica para tentar compreender a complexidade desta doença, permitindo assim estabelecer uma possível cura. Esta investigação centra-se fundamentalmente na identificação de fatores de risco intrínsecos e extrínsecos, no estabelecimento de intervenções preventivas, na identificação de técnicas de diagnóstico precoce, na compreensão clara dos mecanismos moleculares da doença e, conseqüentemente, na identificação de novos alvos terapêuticos posteriormente avaliados em ensaios clínicos.

Atualmente, apenas dois medicamentos se encontram aprovados para o tratamento da FPI. A pirfenidona e o nintedanib, ambos agentes antifibróticos, ainda que associados a determinados problemas de tolerabilidade, demonstraram retardar a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida dos doentes. A sua utilização não dispensa, no entanto, o estabelecimento de melhores cuidados de suporte adaptados a cada doente individualmente de forma a gerir os sintomas debilitantes.

Determinadas moléculas em fase de ensaios clínicos foram excluídas devido a problemas de eficácia, como é o caso do lebrizumab (anticorpo interleucina-13), ou de segurança, como o GLPG1690 (inibidor seletivo da autotaxina).

No entanto, ensaios clínicos de fase II e de fase III decorrem atualmente com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de outras moléculas que se revelaram promissoras. No que diz respeito a moléculas em ensaios clínicos de fase II, é possível destacar o BMS-986278 (antagonista de LPA1). Já a PRM-151 (pentraxina humana recombinante), o pamrevlumab (anticorpo monoclonal recombinante humano antagonista do CTGF) e a N-acetilcisteína em doentes com um polimorfismo específico encontram-se em ensaios clínicos de fase III.

Outras opções terapêuticas também têm vindo a ser investigadas, como a medicina regenerativa através de terapia celular e a administração por via inalatória como estratégia de entrega direcionada e específica dos fármacos. Importa destacar o tilorone, medicamento com potencial antifibrótico oral e inalável.

Finalmente, é crucial continuar a investigar esta doença através de uma abordagem multidisciplinar focada em cada doente individualmente. Além disso, importa consciencializar a população para os vários fatores de risco que se revelam preponderantes no desenvolvimento desta doença.

8. Conclusão

A FPI é uma das doenças pulmonares intersticiais mais comuns, extremamente debilitante e com um prognóstico muito reservado. É necessária a compreensão mais profunda dos mecanismos moleculares subjacentes à doença de forma a identificar novos alvos terapêuticos e, conseqüentemente, desenvolver novos compostos capazes de interromper ou reverter as alterações fibróticas nos pulmões. Além disso, associar estratégias terapêuticas com diferentes mecanismos de ação pode justificar-se dada a diversidade de mediadores pró-fibróticos que parecem estar envolvidos na fisiopatologia da FPI.

9. Referências Bibliográficas

BELPERIO, John A. *et al.* - Interaction of IL-13 and C10 in the Pathogenesis of Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**. ISSN 10441549. 27:4 (2002) 419–427. doi: 10.1165/rcmb.2002-0009OC.

GHUMMAN, Moez *et al.* - Emerging drug delivery strategies for idiopathic pulmonary fibrosis treatment. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. ISSN 18733441. 164:2021) 1–12. doi: 10.1016/j.ejpb.2021.03.017.

HEWITT, Richard J.; MAHER, Toby M. - Idiopathic Pulmonary Fibrosis: New and Emerging Treatment Options. **Drugs and Aging**. ISSN 11791969. 2019). doi: 10.1007/s40266-019-00647-y.

HORTON, Maureen R. *et al.* - Thalidomide for the Treatment of Cough in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Trial. **Annals of Internal Medicine**.

INFARMED - **Relatório de Avaliação Prévia do Medicamento para Uso Humano em Meio Hospitalar: DCI - Pirfenidona** [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível em https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/RelatorioPublico_Esbriet_pirfenidona.pdf/3373e672-bade-48fd-9d58-d26363a63d10

INFARMED - **Relatório de Avaliação Prévia do Medicamento para Uso Humano em Meio Hospitalar: DCI - Nintedanib** [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/Ofev+%28nintedanib%29/f16d4913-006-42f9-98d3-0ed7a748cb22>

KING, Talmadge E. *et al.* - A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 370:22 (2014) 2083–2092. doi: 10.1056/nejmoa1402582.

KING, Talmadge E.; PARDO, Annie; SELMAN, Moisés - Idiopathic pulmonary fibrosis. **www.thelancet.com**. 378:2011) 1949–61. doi: 10.1016/S0140.

LEPPÄRANTA, Outi *et al.* - The BMP-inducer tilorone identified by high-throughput screening is antifibrotic in vivo. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**. ISSN 10441549. 48:4 (2013) 448–455. doi: 10.1165/rcmb.2012-0201OC.

LU, Qi; EL-HASHASH, Ahmed H. K. - Cell-based therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. **Stem Cell Investigation**. ISSN 23069759. 6:August (2019). doi: 10.21037/sci.2019.06.09.

LYSENG-WILLIAMSON, Katherine A. - Pirfenidone tablets in idiopathic pulmonary fibrosis: a profile of their use. **Drugs and Therapy Perspectives**. ISSN 11791977. 34:1 (2018) 8–15. doi: 10.1007/s40267-017-0459-x.

MAHER, Toby M. *et al.* - Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**. ISSN 22132619. 6:8 (2018) 627–635. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30181-4.

MAHER, Toby M. *et al.* - Phase 2 trial to assess lebrikizumab in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. **European Respiratory Journal**. ISSN 13993003. 57:2 (2021). doi: 10.1183/13993003.02442-2019.

MAHER, Toby M. *et al.* - Global incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. **Respiratory Research**. ISSN 1465993X. 22:1 (2021). doi: 10.1186/s12931-021-01791-z.

MARTINEZ, Fernando J. *et al.* - Idiopathic pulmonary fibrosis. **Nature Reviews Disease Primers**. ISSN 2056676X. 3:2017). doi: 10.1038/nrdp.2017.74.

MEMBERS OF THE IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS CLINICAL RESEARCH NETWORK - Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 366:21 (2012) 1968–1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.

MEMBERS OF THE IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS CLINICAL RESEARCH NETWORK - Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 370:22 (2014) 2093–2101. doi: 10.1056/NEJMoa1401739.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - **Idiopathic pulmonary fibrosis in adults: diagnosis and management Clinical guideline** [Acedido em 1 de agosto de 2022]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg163

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - **Nintedanib for treating idiopathic pulmonary fibrosis**. 2015 [Acedido a 13 de agosto de 2022]. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta379/documents/final-appraisal-determination-document>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - **Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis**. 2016 [Acedido a 13 de agosto de 2022].

Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta504/documents/final-appraisal-determination-document>

OIKONOMOU, Nikos *et al.* - Pulmonary Autotaxin Expression Contributes to the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**. ISSN 10441549. 47:5 (2012) 566–574. doi: 10.1165/rcmb.2012-0004OC.

OLDHAM, Justin M. *et al.* - TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. ISSN 15354970. 192:12 (2015) 1475–1482. doi: 10.1164/rccm.201505-1010OC.

PALMER, Scott M. *et al.* - Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial of BMS-986020, a Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonist for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Chest**. ISSN 19313543. 154:5 (2018) 1061–1069. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1058.

RAGHU, Ganesh *et al.* - An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. ISSN 15354970. 192:2 (2015) e3–e19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.

RAGHU, Ganesh *et al.* - Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. ISSN 15383598. 319:22 (2018) 2299–2307. doi: 10.1001/jama.2018.6129.

RAGHU, Ganesh *et al.* - Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. ISSN 15354970. 198:5 (2018) e44–e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.

RAIMUNDO, Karina *et al.* - Clinical and economic burden of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective cohort study. **BMC Pulmonary Medicine**. ISSN 14712466. 16:1 (2016). doi: 10.1186/s12890-015-0165-1.

RICHELDI, Luca *et al.* - Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **New England Journal of Medicine**. ISSN 0028-4793. 370:22 (2014) 2071–2082. doi: 10.1056/nejmoa1402584.

RICHELDI, Luca *et al.* - Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Respiratory Medicine**. ISSN 22132619. 8:1 (2020) 25–33. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30262-0.

RICHELDI, Luca; COLLARD, Harold R.; JONES, Mark G. - Idiopathic pulmonary fibrosis. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 389:10082 (2017) 1941–1952. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30866-8.

SCHWARTZ, David A. - Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is a Genetic Disease Involving Mucus and the Peripheral Airways. **Annals of the American Thoracic Society**. [S.l.] : American Thoracic Society, 1 Nov. 2018

SGALLA, Giacomo; COMES, Alessia; RICHELDI, Luca - An updated safety review of the drug treatments for idiopathic pulmonary fibrosis. **Expert Opinion on Drug Safety**. ISSN 1744764X. 20:9 (2021) 1035–1048. doi: 10.1080/14740338.2021.1921143.

SGALLA, Giacomo; LEREDE, Marialessia; RICHELDI, Luca - Emerging drugs for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: 2020 phase II clinical trials. **Expert Opinion on Emerging Drugs**. ISSN 17447623. 26:2 (2021) 93–101. doi: 10.1080/14728214.2021.1931119.

SPAGNOLO, Paolo *et al.* - Idiopathic pulmonary fibrosis: Disease mechanisms and drug development. **Pharmacology and Therapeutics**. ISSN 1879016X. 222:2021). doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107798.

TASKAR, Varsha S.; COULTAS, David B. - Is Idiopathic Pulmonary Fibrosis an Environmental Disease? **Proceedings of the American Thoracic Society**. ISSN 15463222. 3:4 (2006) 293–298. doi: 10.1513/pats.200512-131TK.

TZILAS, Vasilios *et al.* - Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis «Pragmatic Challenges in Clinical Practice». **Frontiers in Medicine**. ISSN 2296858X. 4:SEP (2017). doi: 10.3389/fmed.2017.00151.

VARTIAINEN, Ville *et al.* - Pulmonary administration of a dry powder formulation of the antifibrotic drug tilorone reduces silica-induced lung fibrosis in mice. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 544:1 (2018) 121–128. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.019.

ZAMAN, Tanzira; LEE, Joyce S. - Risk Factors for the Development of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Review. **Current Pulmonology Reports**. 7:4 (2018) 118–125. doi: 10.1007/s13665-018-0210-7.