



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 441/2022

Vitória, 31 de março de 2022

Processo nº [REDACTED]
impetrado por [REDACTED]
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 3º Juizado Especial Criminal e Fazenda Pública de Vila Velha – MM. Juiz de Direito Dr. Marcos Antônio Barbosa de Souza – sobre o medicamento: **Pirfenidona 267 mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial, a requerente é portadora de fibrose pulmonar, tendo que realizar o devido tratamento e acompanhamento médico para garantir a manutenção de sua saúde. Portanto, necessita com urgência do medicamento pirfenidona 276 mg.
2. De acordo com documentos de origem médica juntados aos autos, trata-se de paciente com 52 anos, portadora de fibrose pulmonar (pneumonia intersticial usual). Feito diagnóstico por história, exame físico e complementares (espirometria e tomografia de tórax). Solicita medicamento antifibrótico.
3. Consta prescrição do medicamento pretendido emitida em papel timbrado da SESA/CRE-Metropolitano.
4. Consta indeferimento SESA/GEAF/CEFT, de 04/02/22, referente a solicitação do medicamento Pirfenidona, pois paciente não cumpre todos os critérios por apresentar exame de gasometria arterial com $PO_2 = 33,5$ MM Hg e indeferimento datado de 05/11/21 devido a ausência da gasometria arterial.
5. Constam exames laboratoriais.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

6. Consta resultado de gasometria arterial, realizada em 22/11/22, com resultado de PO₂ = 33,5 MMHg.
7. Consta resultado de espirometria com distúrbio ventilatório restritivo moderado, sem variação significativa após 4 jatos de broncodilatador.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A **Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009**, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Espe-



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

cializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.

DA PATOLOGIA

1. A **fibrose pulmonar idiopática (FPI)** situa-se entre as doenças pulmonares intersticiais (DPIs) mais frequentes. A FPI é definida como uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica, de etiologia incerta, que ocorre primariamente em adultos mais idosos, limitada aos pulmões, e associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU). Esse padrão pode ser fortemente inferido pelos achados tomográficos em muitos casos. A FPI afeta principalmente indivíduos com mais de 50 anos, sendo a média de idade em torno de 67 anos. A doença é mais comum em homens (75%) e naqueles com história de tabagismo.
2. Diversos fatores de risco têm sido associados com a FPI; entretanto, ainda não há evidências de uma relação causal, como na aspiração crônica decorrente de refluxo gastroesofágico (RGE), diabetes mellitus e alguns agentes infecciosos, tais como o vírus da hepatite C, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr. Estudos de caso-controle têm sugerido que diversas exposições, além do tabagismo, podem estar envolvidas na etiologia da doença, como exposição a gado, pó de madeira e poeiras de metais, assim como exposição a poeiras de rochas, areia e sílica. Existem também evidências de uma participação genética na



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- FPI. A FPI familiar tem sido observada em até 5% dos casos. O tabagismo também tem importância na FPI familiar.
3. A teoria atualmente mais aceita para a patogenia da PIU envolve uma interação entre a agressão ao epitélio alveolar ou apoptose e o reparo mesenquimal anormal (hipótese epitélio-mesenquimal). O dano ao epitélio alveolar, de maneira localizada, resulta em exsudação de fibrina, que serve de ponte para a invasão de miofibroblastos, formação dos focos fibroblásticos e deposição de matriz extracelular, determinando a perda da arquitetura pulmonar e a perda progressiva da função pulmonar. Esse processo é secundário a um desbalanço entre fatores pró-fibrogênicos e antifibrogênicos. Diversos fatores de crescimento, tal como TGF- β 1, angiotensina II, citocinas Th2, radicais livres de oxigênio e metaloproteases, entre outros, junto com a redução dos mediadores antifibrogênicos, tal como a prostaglandina E2, estão envolvidos na patogenia da FPI. No reparo normal, ocorre apoptose dos miofibroblastos, o que não ocorre na FPI, explicando a persistência do processo. As células epiteliais alveolares são também incapazes de reconstituir o revestimento alveolar por tendência a apoptose associada a proliferação e migração prejudicadas.
 4. Para o diagnóstico definitivo de FPI é necessário uma abordagem multidisciplinar integrada, envolvendo pneumologistas, radiologistas e patologistas. O diagnóstico de FPI é baseado na ausência de uma causa conhecida de fibrose pulmonar, associada a presença de padrão PIU. Esse é o aspecto chave no processo de diagnóstico. **Mesmo quando a biópsia pulmonar cirúrgica (BPC) revela o padrão histológico de PIU, é necessário excluir outras condições clínicas que se associam com esse padrão, incluindo doenças do tecido conectivo, pneumonite de hipersensibilidade na fase crônica (PHC), lesão pulmonar por drogas, asbestose, fibrose pulmonar familiar e síndrome de Hermansky-Pudlak.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

DO TRATAMENTO

De forma geral as recomendações que constam nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia de junho de 2012, naquele momento preconizavam que não havia tratamento farmacológico específico para a FPI e atenção deveria ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa.

1. Terapia anti-inflamatória

- Baseados na hipótese da “alveolite”, diversos fármacos anti-inflamatórios foram utilizados como primeira linha de tratamento na **FPI**. Uma revisão sistemática não encontrou evidência para o uso de corticosteroides na FPI, o que levou a uma forte recomendação contra seu uso na recente diretriz. Essa recomendação importante se baseia na disponibilidade de evidência de muito baixa qualidade e coloca um alto valor na prevenção de morbidade relacionada ao tratamento pelo uso de corticosteroides em longo prazo. Pelo exposto, pacientes com FPI nunca devem ser tratados com corticosteroides isoladamente.
- Além dos corticosteroides, outros fármacos citotóxicos e imunossupressores foram usados, incluindo azatioprina e ciclofosfamida. A maior restrição ao uso desses agentes é o fato de que ensaios clínicos controlados e com poder suficiente para confirmar ou refutar a eficácia dessas drogas não foram realizados até recentemente. Três estudos controlados randomizados mais antigos usando tratamento anti-inflamatório foram realizados em relação a FPI, e apenas um deles foi duplo-cego e placebo controlado. Os três estudos incluíram um pequeno número de pacientes, as definições de casos quando os estudos foram realizados diferem dos atuais, e pacientes com provável PINE foram incluídos.
- Mais recentemente, o braço de um estudo que incluía pacientes tratados com azatioprina, N-acetilcisteína (NAC) e corticosteroide foi excluído após a constatação de que, naquele grupo, comparativamente ao placebo, houve maior mortalidade (11% vs. 1%), mais hospitalizações (29% vs. 8%), eventos adversos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

mais graves (31% vs. 9%) e nenhuma diferença na função pulmonar. Esse anúncio, mesmo sem a publicação dos dados, assinala o fim da combinação com imunossuppressores como tratamento da FPI.

2. Terapia antioxidante

- Quantidades exageradas de oxidantes são encontradas na FPI, provenientes de fontes exógenas (a doença é mais comum em fumantes) e endógenas (proveniente de células inflamatórias). Nos pulmões normais, o stress oxidativo é bloqueado por diversos antioxidantes, a glutathiona tendo um papel central. Na FPI, os níveis de glutathiona estão reduzidos. O stress oxidativo acentua a inflamação e a fibrose, tendo um papel importante na patogenia da doença.
- O tratamento com antioxidantes é disponível. A NAC é um tripeptídeo com potente ação antioxidante e é um precursor da glutathiona. Um grande estudo randomizado, placebo-controlado, paralelo, de um ano de duração em pacientes com FPI, mostrou um efeito favorável significativo sobre a função pulmonar com altas doses de NAC (600 mg 3 vezes ao dia), comparado ao placebo. Aquele estudo mostrou estabilização da CV e da DLCO no grupo que utilizou NAC, enquanto uma piora significativa foi observada no grupo placebo. Em 12 meses, a diferença absoluta entre os pacientes que receberam NAC e aqueles que receberam placebo foi de 0,18 L (IC95%: 0,03- 0,32 L) ou uma diferença relativa de 9% para a CV ($p = 0,02$), e de 0,75 mL/min/mmHg (IC95%: 0,27-1,23) ou uma diferença relativa de 24% para a DLCO ($p = 0,003$).⁽²⁷⁾ Como todos os pacientes naquele estudo também receberam prednisona e azatioprina, havia uma discussão se esse efeito do tratamento seria visto apenas com a combinação de NAC com prednisona e azatioprina ou se a NAC sozinha seria responsável por esse efeito. Em um estudo em desenvolvimento, os braços tratados apenas com NAC e placebo foram mantidos. Os resultados são esperados para breve.

3. Terapia antifibrótica

- A ênfase no papel da fibroproliferação na FPI levou a ensaios bem controlados na



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

doença para testar a hipótese de que medicamentos antifibróticos seriam eficazes. Os resultados até o momento são algo animadores para a pirfenidona e para o inibidor de tirosinoquinase BIBF 1120, mas negativos para diversos outros agentes, incluindo IFN- γ , bosentana, etanercepte e imatinibe.

- Outro inibidor múltiplo da tirosinoquinase (BIBF 1120) foi avaliado em um estudo de fase II em pacientes com FPI. Diversas doses foram comparadas. O BIBF, na dose de 150 mg duas vezes ao dia, comparado ao placebo, resultou em um menor declínio da função pulmonar, menor número de exacerbações e qualidade de vida preservada. Os resultados encorajadores daquele estudo levaram ao início de dois estudos paralelos de fase III.
- A pirfenidona é uma molécula sintética de baixo peso com ações antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória.
- A pirfenidona foi submetida ao Food and Drug Administration para liberação em novembro de 2009, mas sua aprovação foi recusada, com a solicitação de mais um grande estudo que está em curso. Na Europa, Japão, China e Índia, a medicação foi liberada para o tratamento da FPI leve e moderada.

4. Outros agentes

- Varfarina

As doenças pulmonares fibrosantes são associadas com inflamação, lesão vascular e ativação da cascata da coagulação. Um estudo feito no Japão, com diversas limitações, sugeriu que a varfarina poderia ter um efeito na FPI. Um estudo comparando a ação da varfarina vs. placebo na FPI foi interrompido em dezembro de 2011 devido à ineficácia da varfarina e a seus maiores riscos potenciais.

- Sildenafil

Um ensaio clínico randomizado avaliando o uso do sildenafil (inibidor da fosfodiesterase 5) por 12 semanas em pacientes com FPI avançada demonstrou



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

melhora na troca gasosa, intensidade da dispneia e qualidade de vida. Entretanto, não houve diferença entre os grupos sildenafil e placebo no desfecho primário (distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos).(40) Dessa maneira, o real papel do sildenafil no tratamento de pacientes com FPI ainda precisa ser estabelecido.

5. Tratamento do refluxo gastroesofágico

- Apesar da alta prevalência de RGE em pacientes com FPI, a importância das microaspirações do conteúdo gástrico na patogenia da doença ainda não é conhecida. Entretanto, há descrições de casos anedóticos de estabilização e de melhora clínica e funcional em pacientes com FPI após o tratamento medicamentoso e/ou cirúrgico do RGE. Um estudo retrospectivo recente demonstrou uma maior sobrevida e um menor escore tomográfico de fibrose no grupo de pacientes que utilizava medicações anti-RGE na avaliação inicial. Não havia a comprovação de refluxo e nem de seu controle com a terapia ou não. Um editorial a respeito observou que não se pode concluir, com base naquele estudo, que a melhora da sobrevida seja resultado do tratamento do RGE.
- Mesmo na ausência de evidências baseadas em estudos adequados, a recente diretriz sobre FPI recomenda que o tratamento do RGE deva ser prescrito mesmo para os casos assintomáticos, o que é discutível.

DO PLEITO

1. **Pirfenidona:** medicamento utilizado para tratamento da fibrose pulmonar idiopática – FPI (doença que atinge os dois pulmões, caracterizada por aparecimento de fibrose, ou seja, tecido de cicatriz, que substitui o tecido pulmonar normal e provocando falta de ar).



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. Os mecanismos pelos quais a pirfenidona atua parecem ser pleomórficos, mas ainda não estão completamente esclarecidos. Dados experimentais indicam que a droga diminui a expressão genética de pró-colágenos, TGF- β e PDGF, além de inibir a produção de TNF- α . A droga parece ainda possuir propriedades antioxidantes.
3. As cápsulas de pirfenidona contêm 267 mg do sal, o que corresponde a 200 mg da substância ativa. De acordo com o fabricante, a pirfenidona deve ser tomada nas doses de um comprimido de 267 mg v.o. a cada 8 h por uma semana. Na segunda semana, a dose aumenta para duas cápsulas v.o. a cada 8 h e, a partir do décimo quinto dia, passa para três cápsulas v.o. a cada 8 h. A medicação deve ser tomada preferencialmente com alimentos para diminuir o risco de náuseas.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Pirfenidona** pleiteado, não está padronizado em nenhuma lista oficial de medicamentos para dispensação através do SUS, no âmbito do Estado do Espírito Santo, assim como não está contemplado em nenhum Protocolo do Ministério da Saúde.
2. Infere-se que, devido a baixa incidência da doença que acomete a paciente e, por consequência, os estudos sobre as evidências dos tratamentos existentes serem limitados, não há um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI).
3. **Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS são antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, todos paliativos e transplante de pulmão, não havendo nenhum substituto específico ao medicamento pleiteado nas listas de medicamentos do SUS.**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

4. De acordo com a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia através de suas recomendações que constam nas “Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE”, embora ainda não haja um fármaco com capacidade curativa da FPI, as diretrizes sugerem que **nintedanibe e pirfenidona sejam considerados para o tratamento da doença (recomendação condicional)**. As evidências indicam que tais agentes antifibróticos são, de fato, as únicas opções de tratamento farmacológico capazes de induzir uma redução do declínio funcional na FPI. Ambos reduzem o ritmo de queda da CVF, que é um preditor forte e independente de mortalidade da doença. Entretanto, é fundamental que sejam avaliadas as peculiaridades de cada caso na indicação ou não de algum desses fármacos, incluindo a gravidade do acometimento funcional, a presença de comorbidades, o uso de outros fármacos passíveis de interações, potenciais eventos adversos, custos e, principalmente, os anseios dos pacientes e de seus familiares. Deve-se reforçar ainda que os fármacos antifibrosantes nintedanibe e pirfenidona não foram comparados entre si em nossas diretrizes, de modo que não se pode determinar a superioridade de um sobre o outro.
5. Em relação ao medicamento **Pirfenidona**, três foram os melhores estudos de desenho controlado, duplo-cegos e randomizados efetuados com pirfenidona. No estudo multicêntrico de Taniguchi et al., 267 pacientes com FPI foram randomizados para receber, ao longo de 52 semanas, placebo ou pirfenidona, nas doses de 1.200 mg/dia ou 1.800 mg/dia. A medicação, em ambas as doses, levou à redução significativa do grau da queda dos valores de CVF, em comparação ao placebo, ao final do estudo (placebo: -0,16 l; dose baixa: -0,08 l; e dose alta: -0,09 l). Além disso, o uso de pirfenidona em altas doses também esteve associado a um aumento significativo do tempo livre de progressão da doença (tempo para queda da função pulmonar ou óbito) em comparação ao grupo placebo.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

6. Dependendo do estágio evolutivo da doença (leve, moderado ou avançado) o paciente apresentará dispnéia (dificuldade para respirar) aos esforços e até em repouso, tosse não produtiva e alterações da função pulmonar aos testes específicos (espirometria). Não há tratamento eficaz que interrompa a evolução da doença.
7. A abordagem dos portadores de fibrose pulmonar inclui medidas de suporte (suplementação de oxigênio e reabilitação pulmonar) identificação e tratamento de comorbidades, encaminhamento ao transplante pulmonar e até considerações para participação em estudos experimentais visando o teste de um determinado tratamento. Devido a esse conjunto de dados, a atualização de 2015 da Diretriz das Sociedades ATS/ERS/JRS/ALAT sobre o tratamento de FPI sugere o uso de pirfenidona ou de nintedanibe como opções terapêuticas para o tratamento da moléstia. **É importante ressaltar que, no presente momento, as evidências quanto à eficácia de ambas as drogas se restringem à FPI, mas não a outras formas de doenças intersticiais pulmonares fibrosantes, tais como PHC o comprometimento pulmonar por doenças colágeno-vasculares.**
8. No presente caso trata-se de paciente com 52 anos, portadora de fibrose pulmonar (pneumonia intersticial usual). Feito diagnóstico por história, exame físico e complementares (espirometria e tomografia de torax).
9. **Ocorre que não constam informações detalhadas/pormenorizadas sobre o atual quadro clínico da paciente, sobre todas as formas de tratamento já utilizadas no caso em tela, bem como exames que comprovem o quadro relatado em laudo médico, que permitam uma avaliação clara e fidedigna por parte deste Núcleo.**
10. Frente aos fatos acima expostos e considerando apenas as informações remetidas a este Núcleo, entende-se que apesar de os pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática poderem se beneficiar do medicamento em questão, para tratar de forma paliativa as complicações causadas pela doença e para a melhora de sua qualidade de vida (porém



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

não a cura da doença, sendo a responsabilidade pela utilização para cada caso específico de exclusiva responsabilidade do médico prescritor), não é possível afirmar no presente momento acerca da imprescindibilidade do medicamento ora pleiteado, para atendimento ao caso em tela.

REFERÊNCIAS

JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. - **Diretrizes brasileiras para o tratamento farmacológico da fibrose pulmonar idiopática. Documento oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia baseado na metodologia GRADE.** J. bras. Pneumol. 46 (02) • 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20190423>>.

JORNAL BRASILEIRO DE PNEUMOLOGIA. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia **Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais.** J Bras Pneumol. v.38, Suplemento 2, p.S1-S133 Junho 2012. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_209_71_completo_SUPLO2_JBP_2012_.pdf>.

SWIGRIS, J. J. Et al. **Fibrose pulmonar idiopática: uma década de progressos.** J Bras Pneumol. 2006;32(3):249-60. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v32n3/a12v32n3.pdf>>.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

RICHELDI, L. Et al. **Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis**. N Engl J Med 2014;370:2071-82. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1402584>>.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Centro de Información Farmacoterapéutica del Servizo Galego de Saúde. **Informe de Posicionamiento Terapéutico de nintedanib (Ofev®) para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática / INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-NINDETANIB-FIBR_PULM/V1/18122015. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015.** Disponível em: <<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Ofev.pdf>>.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE MINAS GERAIS. **Nota Técnica Nº: 17/2017 NATJUS-CEMED.** Disponível em: <<https://bd.tjmg.jus.br/jspui/bitstream/tjmg/8278/1/NT%2017%20-%202017%20CEMED%20Nintedanib.pdf>>.

J Bras Pneumol. 2015;41(5):454-466. **Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática.** Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v41n5/pt_1806-3713-jbpneu-41-05-00454.pdf.

Relatório de Recomendação nº 49/18. **Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática.** Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Nintedanibe_FPI.pdf.

Ho RS, Rufino CS, Oliveira CSKS, Lisondo CM, Alves MRD. **Análise de custo-efetividade de pifrenidona em comparação a nintedanibe no tratamento de fibrose pulmonar idiopática na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro.** J Bras Econ Saúde 2017;9(Suppl.1):89-95. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/10/859645/jbes9-suppl1-08-pifrenidona.pdf>>.