



Avaliação de  
Tecnologias  
em Saúde

## **Parecer Técnico-Científico**

---

Pirfenidona em Fibrose Pulmonar  
Idiopática



**Ceti-Saúde**

Centro de Excelência em Tecnologia  
e Inovação em Saúde

Goiânia-GO  
**2026**



2026 - Centro de Excelência em Tecnologia e Inovação em Saúde

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

### **Elaboração, distribuição e informações**

Centro de Excelência em Tecnologia e Inovação em Saúde (Ceti-Saúde)

Endereço: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP (Sala 411)

Rua 235, s/n.º - Setor Leste Universitário, Goiânia-GO CEP: 74.605-050

Telefone: (62) 3209 6544

Site: [cetisaude.ufg.br](http://cetisaude.ufg.br)

E-mail: [comunicacao.cetisaude@ufg.br](mailto:comunicacao.cetisaude@ufg.br)

### **Elaboração do relatório**

Centro de Excelência em Tecnologia e Inovação em Saúde (Ceti-Saúde)

Aline Rocha

Marcelo F. Rabahi

Marcus B. Conte

Martha Silvia Martinez-Silveira

Michelle Quarti Machado da Rosa

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Fábio Eiji Arimura

Maria Raquel Soares

Rogério Lopes Rufino Alves

Eliane Vianna Mancuzo

### **Coordenação**

Cristiana Toscano

Marcelo F. Rabahi



# Ceti-Saúde

Centro de Excelência em Tecnologia  
e Inovação em Saúde





## Sumário

<b>1. Apresentação</b> .....	6
<b>2. Resumo Executivo</b> .....	7
<b>3. Introdução</b> .....	10
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição.....	10
3.2. Tratamento padrão.....	13
3.3. O Procedimento/Tecnologia.....	14
3.3.1. Descrição.....	14
3.3.2. Disponibilidade no SUS.....	16
<b>4. Análise da evidência</b> .....	17
4.1. Pergunta de pesquisa PICO.....	17
4.2. Seleção dos estudos.....	18
4.3. Desfechos analisados.....	18
4.4. Apresentação e interpretação dos resultados.....	19
4.5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	20
4.6. Avaliação da certeza da evidência.....	20
<b>5. Resultados</b> .....	21
5.1. Avaliação crítica da demanda.....	21
5.2. Resultados dos estudos incluídos.....	21
<b>6. Referências</b> .....	30
<b>APÊNDICE I - Estratégia de busca</b> .....	33
<b>APÊNDICE II - Estudos excluídos</b> .....	35
<b>APÊNDICE III - Certeza da evidência [GRADE]</b> .....	39



## Lista de ilustrações

**Tabela 1.** Pirfenidona aprovadas pela ANVISA

**Quadro 1.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

**Quadro 2.** Características dos ECRs

**Figura 1.** Fluxograma da seleção das evidências

**Figura 2.** Risco de viés dos estudos incluídos, por desfecho

**Figura 3.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: declínio da CVF (% prevista) em 72 semanas

**Figura 4.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: declínio  $\geq 10$  pontos percentuais no % previsto da CVF em 72 semanas

**Figura 5.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: declínio  $\geq 10$  pontos percentuais no %CVF previsto ou morte em 52 semanas

**Figura 6.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: eventos adversos graves em 52 semanas

**Figura 7.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em 52 semanas



## Glossário

ATS/ERS	<i>American Thoracic Society</i> (Sociedade Torácica Americana)/ <i>European Respiratory Society</i> (Sociedade Respiratória Europeia); sigla em inglês
CVF	Capacidade Vital Forçada
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DLCO	Difusão do Monóxido de Carbono
DPI	Doença Pulmonar Intersticial
EA-FPI	Exacerbações agudas da Fibrose Pulmonar Idiopática
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> (Classificação de Recomendações, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação); sigla em inglês
IC	Intervalo de Confiança
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i> (Mudança Mínima Clinicamente Importante), sigla em inglês
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
PaO <sub>2</sub>	Pressão Parcial de Oxigênio no Sangue Arterial
PTC	Parecer Técnico-Científico
REFIPI	Registro Latino-Americano de Fibrose Pulmonar Idiopática
REML	<i>Restricted Maximum Likelihood</i> (Máxima Verossimilhança Restrita); sigla em inglês
RoB 2	<i>Risk of bias 2</i> (Risco de viés 2); sigla em inglês
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SoF	<i>Summary of Findings</i> (Resumo dos achados); sigla em inglês
SUS	Sistema Único de Saúde
TC6M	Teste da caminhada de 6 minutos
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução



## **1. Apresentação**

Este Parecer Técnico-Científico (PTC) teve como propósito reunir, analisar criticamente e resumir as evidências científicas disponíveis sobre a pirferidona, submetidas ao Grupo de Avaliação de Tecnologias em Saúde por meio do formulário padronizado. A investigação concentrou-se na eficácia e segurança do fármaco no manejo de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes idiopáticas. Para tanto, foram conduzidas buscas sistemáticas na literatura científica a fim de identificar estudos que avaliassem os efeitos clínicos (benefícios e riscos) da pirferidona em comparação com alternativas terapêuticas farmacológicas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).



## 2. Resumo Executivo

**Procedimento/Tecnologia:** pirfenidona

**Indicação:** tratamento de fibrose pulmonar idiopática

**Introdução:** A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença pulmonar intersticial fibrosante crônica e progressiva, de causa desconhecida, caracterizada por cicatrização pulmonar irreversível e declínio da função respiratória. Alterações intersticiais pulmonares podem ser detectadas em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) anos antes do diagnóstico, evoluindo de padrões inespecíficos para o padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), característico da FPI. No Brasil, dados epidemiológicos sobre FPI são escassos e limitados por subdiagnóstico, acesso desigual a centros de referência e subnotificação em sistemas de vigilância como o SIM. Dados específicos de prevalência são inexistentes em estudos nacionais recentes, mas projeções sugerem uma prevalência de <10/100.000. Extrapolações indicam 4.000–6.000 casos totais no Brasil.

**Pergunta clínica:** Qual a eficácia e segurança da pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática comparada com os cuidados usuais disponíveis no SUS?

**Evidências científicas:** Foram realizadas buscas nas bases PubMed, Embase e Cochrane Library. O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) foi avaliado pela Cochrane *risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0), e a certeza global da evidência foi julgada segundo o GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). No conjunto, a certeza da evidência foi moderada, sobretudo por imprecisão (intervalos de confiança amplos, cruzando limiares de relevância clínica) e evidência indireta ou *indirectness*: (uso de desfechos compostos). Para o julgamento de imprecisão na capacidade vital forçada (CVF), considerou-se o critério de mudança mínima clinicamente para FPI, que é estimada em 2 a 6 pontos percentuais no % CVF previsto. Adotou-se 5% como diferença absoluta mínima relevante para o desfecho “queda  $\geq 10\%$  no % previsto da CVF”. Foram identificadas 3.300 publicações, e três estudos clínicos foram incluídos. Priorizaram-se como desfechos “declínio da CVF”,



“hospitalizações” e “eventos adversos”. Em 72 semanas (CAPACITY 004/006), pirfenidona 2403 mg/dia provavelmente reduz o declínio médio da CVF (% prevista) em comparação ao placebo (DM -2,61 p.p.; IC95% -6,33 a 1,11; n=692; certeza moderada). Essa estimativa é imprecisa, e o IC95% é compatível com benefício clinicamente importante, incluindo a possibilidade de ausência de efeito. Para queda  $\geq 10\%$  no % previsto da CVF, a pirfenidona provavelmente reduz a proporção de pacientes com esse declínio (RR 0,71; IC95% 0,48 a 1,03; n=692; certeza moderada), o que corresponde, em termos absolutos, a cerca de 9 a menos por 100 (IC95% de 16 a menos até aproximadamente 1 a mais por 100). A estimativa também é imprecisa, e o IC95% inclui a possibilidade de ausência de efeito. Em 52 semanas (ASCEND), a pirfenidona provavelmente reduz o desfecho composto queda  $\geq 10\%$  no % previsto da CVF ou morte (RR 0,52; IC95% 0,38 a 0,71; n=555; certeza moderada), equivalente a aproximadamente 15 a menos por 100. A estimativa é relativamente precisa; a certeza foi rebaixada porque o desfecho é composto (evidência indireta), o que limita a interpretação clínica do efeito. Para hospitalizações, o CAPACITY avaliou o desfecho composto “piora da FPI”; as estimativas favoreceram a pirfenidona, porém com intervalos de confiança amplos (HR 0,84 e 0,73). Quanto à segurança, após 52 semanas, a pirfenidona provavelmente resulta em pouco ou nenhum aumento de eventos adversos graves (RR 0,93; IC95% 0,66 a 1,30; n=555; certeza moderada) e de descontinuação do tratamento por evento adverso (RR 1,33; IC95% 0,85 a 2,07; n=555; certeza moderada). Os eventos adversos mais comuns foram predominantemente gastrointestinais e cutâneos (por exemplo, náusea e rash), em geral de intensidade leve a moderada.

**Consideração/Parecer final:** A evidência disponível sobre a pirfenidona 2403 mg/dia na fibrose pulmonar idiopática baseia-se em três ensaios clínicos randomizados (CAPACITY 004/006 e ASCEND) e apresenta, no conjunto, certeza moderada da evidência (GRADE). A pirfenidona provavelmente reduz a progressão da doença; contudo, a magnitude do benefício permanece incerta em parte dos desfechos, com estimativas compatíveis com benefício clinicamente importante e, em alguns casos, com ausência de efeito. O efeito é observado principalmente em desfechos de função pulmonar: em 72 semanas, há redução provável do declínio



da CVF (% prevista) e da proporção de pacientes com queda  $\geq 10\%$  do % previsto da CVF, com efeito absoluto estimado em cerca de 9 a menos por 100, embora com imprecisão (intervalos de confiança amplos). Em 52 semanas, o benefício é mais consistente no desfecho composto queda  $\geq 10\%$  do % previsto da CVF ou morte, com aproximadamente 15 a menos por 100. Para hospitalizações, a evidência permanece incerta por derivar do desfecho composto “piora da FPI”, que inclui internação e pode sofrer influência de decisão clínica e da organização do cuidado. Quanto à segurança, a pirfenidona provavelmente resulta em pouco ou nenhum aumento de eventos adversos graves e de descontinuação por eventos adversos em 52 semanas; porém, está associada a maior frequência de eventos gastrointestinais e cutâneos (por exemplo, náusea e rash), geralmente leves a moderados, o que pode impactar tolerabilidade e adesão. Assim, a tomada de decisão deve ponderar o benefício provável na preservação da função pulmonar frente à imprecisão de parte das estimativas e ao manejo da tolerabilidade.



### 3. Introdução

#### 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição

História Natural da Fibrose Pulmonar Idiopática e apresentação clínica

A Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) é uma doença pulmonar intersticial fibrosante crônica e progressiva, de causa desconhecida, caracterizada por cicatrização pulmonar irreversível e declínio da função respiratória. A FPI afeta principalmente adultos acima de 50-60 anos, com predomínio em homens e ex-tabagistas, sendo influenciada por fatores genéticos e ambientais, como exposição a poeiras ou poluentes (1). O curso é heterogêneo, com sobrevida mediana de 2 a 5 anos após o diagnóstico, marcado por exacerbações agudas e complicações como hipertensão arterial pulmonar (1,2).

O início da FPI é insidioso, frequentemente assintomático nos estágios iniciais, com sintomas surgindo após anos de progressão silenciosa. Os sinais mais comuns incluem dispneia progressiva ao esforço, tosse seca persistente, fadiga, perda de peso e, em alguns casos, baqueteamento digital e crepitações finas bilaterais audíveis à ausculta ("som de velcro") nas bases pulmonares (1,3). Esses sintomas aparecem em indivíduos com idade média de 66 a 70 anos, com maior prevalência em homens (razão 1, 14, 2:1) e histórico de tabagismo (70-80% dos casos) (1,3).

Alterações intersticiais pulmonares podem ser detectadas em tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) anos antes do diagnóstico, evoluindo de padrões inespecíficos para o padrão de pneumonia intersticial usual (PIU), característica da FPI (3). O diagnóstico definitivo exige exclusão de causas secundárias e confirmação de PIU por TCAR ou, raramente, por biópsia pulmonar (3).

Progressão da Doença e morbidade

A FPI é progressiva, com declínio contínuo da função pulmonar, mas o ritmo varia: alguns pacientes apresentam piora lenta, outros declínio rápido, e muitos alternam períodos de estabilidade com deteriorações agudas (2,3). A progressão é



avaliada por redução na Capacidade Vital Forçada (CVF) (>10% em 6 a 12 meses), na capacidade de Difusão do Monóxido de Carbono (DLCO) <60% e no Teste da Caminhada de 6 Minutos (TC6M) <350 m (10, 13). Fenótipos incluem FPI rapidamente progressiva, FPI familiar, FPI com enfisema e FPI com comorbidades (1,3,4). Exacerbações agudas (EA-FPI) ocorrem em 5 a 15% dos pacientes com FPI anualmente, com mortalidade de 45-50% (5-7). Hipertensão pulmonar surge em 30-50% dos casos avançados (8). Sem tratamento, evolui para insuficiência respiratória tipo I (Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PaO<sub>2</sub> <55 mmHg), exigindo oxigenoterapia crônica (2).

A FPI apresenta alta morbidade devido à dispneia incapacitante, redução da qualidade de vida e complicações frequentes. Limitações físicas graves (CVF <70%) levam à dependência de O<sub>2</sub> nasal em 2-3 anos (2,3). Infecções respiratórias recorrentes ocorrem em 20-30% dos casos, e o risco de câncer pulmonar é 5-7 vezes maior (1,3,9). Comorbidades como insuficiência cardíaca, tromboembolismo e diabetes agravam o quadro (3). A hipertensão pulmonar, presente em até 85% dos casos avançados, é preditor independente de pior prognóstico (8).

#### Panorama Epidemiológico, incidência, prevalência e mortalidade

Epidemiologicamente, a FPI representa um desafio importante devido à sua associação com envelhecimento populacional, maior reconhecimento diagnóstico e fatores de risco ambientais, como tabagismo e exposição ocupacional. Os dados revelam tendências crescentes na maioria das regiões, com subdiagnóstico evidente em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde análises baseadas no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) indicam subnotificação superior a 70% (10-12). A epidemiologia da FPI varia substancialmente entre regiões, influenciada por diferenças metodológicas [ex.: critérios diagnósticos das diretrizes conjuntas da Sociedade Torácica Americana e da Sociedade Respiratória Europeia (ATS/ERS) 2011 e atualizações de 2022], acesso a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e envelhecimento demográfico (10,13-15).



No Brasil, dados epidemiológicos sobre FPI são escassos e limitados por subdiagnóstico, acesso desigual a centros de referência e subnotificação em sistemas de vigilância como o SIM. Análises baseadas em dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), (SIM para mortalidade e SIH para morbidade hospitalar) indicam taxas inferiores às globais, sugerindo barreiras diagnósticas, como as que ocorrem em países em desenvolvimento (11,12,16). A análise mais abrangente disponível, utilizando microdados do SIM, cobre o período de 1979-2014, com 32.092 óbitos registrados por FPI (CID, 10 J84.1) como causa básica (11). Não há análises publicadas recentes (pós, 2015) com tendências atualizadas até 2023, apesar de melhorias na qualidade dos dados do SIM desde 2011 (maior detalhamento na Declaração de Óbito).

Globalmente, a incidência da FPI é estimada em 2,2 a 17,7 casos por 100.000 habitantes/ano, com valores mais elevados em populações idosas. No Brasil, dados diretos de incidência são raros devido à dependência de registros hospitalares ou centros de referência. Em 2010, com base em dados do SIH/DATASUS, a incidência registrada foi de 4,48 casos/1.000.000 habitantes (0, 45/100.000), inferior à global (16). Extrapolações de prevalências norte-americanas estimam 1.400–2.000 novos casos/ano no Brasil (16). Em centros de referência (2013–2020), a FPI representou 14% dos 1.406 novos casos de Doença Pulmonar Intersticial (DPI), totalizando 196 casos (17). Na América do Sul, incluindo o Brasil, a incidência é baixa (0, 4, 1, 2/100.000/ano) (12).

A prevalência cumulativa tem aumentado globalmente devido à sobrevida prolongada e melhor diagnóstico. Estimativas globais recentes apontam para 13–20/100.000 em populações gerais, mas até 58,7/100.000 em estudos mais amplos, com projeções de aumento devido ao envelhecimento (14,15). No Brasil, dados específicos de prevalência são inexistentes em estudos nacionais recentes, mas projeções sugerem uma prevalência de <10/100.000. Extrapolações indicam 4.000–6.000 casos totais no Brasil (16). O Registro Latino-Americano de FPI (REFIPI), com 761 pacientes (74, 7% homens, idade média 71, 9 anos), reforça o subdiagnóstico na região (18). Em centros brasileiros de DPI, a FPI compreende 10-15% dos casos (12,17).



A mortalidade por FPI é elevada, com mediana de sobrevida de 3–5 anos pós-diagnóstico. Globalmente, a mortalidade excede a de muitas neoplasias, com tendências crescentes atribuídas a melhor codificação e envelhecimento. Análises do SIM/DATASUS revelam aumento temporal consistente. De 1979-2014, registraram-se 32.092 óbitos, com taxas padronizadas elevando-se de 0,24/100.000 (1979) para 1,10/100.000 (2014) (1). A variação percentual anual média foi de 2,2% (1979–1992), 6,8% (1992–2008) e 2,4% (2008–2014) (11). Diferenças regionais também foram demonstradas (Sul e Sudeste com maiores taxas). No REFIPI, 11,2% dos pacientes apresentaram exacerbação aguda, com mortalidade de 45,2% (18). Taxas brasileiras são inferiores às globais (Europa/EUA/Austrália), reforçando a hipótese de subnotificação (10,13–15).

### **3.2. Tratamento padrão**

No Sistema Único de Saúde (SUS), os tratamentos medicamentosos para Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) são limitados, focando em opções para sintomas como antitussígenos, corticosteroides e imunossupressores, além de intervenções como transplante pulmonar para casos avançados. Essas abordagens, incorporadas com base em protocolos clínicos, visam alívio sintomático ou imunomodulação. Entretanto, os estudos revelam ineficácia significativa em alterar a progressão da doença ou melhorar a sobrevida e, frequentemente, estão associados a riscos elevados (19–21).

#### Antitussígenos

Antitussígenos como codeína ou dextrometorfano são prescritos no SUS para controle da tosse seca persistente, sintoma comum em 70-80% dos pacientes com FPI, disponíveis via atenção básica. No entanto, não há estudos demonstrando que antitussígenos evitam a progressão da doença; eles são indicados apenas para alívio sintomático da tosse. O uso é paliativo, mas estudos locais relatam alívio transitório, sem alteração no curso da fibrose (19).



### Corticosteroides

Corticosteroides como prednisona são utilizados no SUS para episódios de EA-FPI ou inflamação associada, prescritos em protocolos de emergência.

### Imunossupressores

Imunossupressores como azatioprina ou ciclofosfamida são ocasionalmente prescritos no SUS para FPI com suspeita de componente inflamatório. Evidências gerais indicam risco > benefício, com progressão inalterada em muitos casos e descontinuação frequente (21).

### Transplante Pulmonar

O transplante pulmonar, embora não medicamentoso, é a principal intervenção curativa no SUS para FPI avançada, realizado em ~50 casos/ano (18,22).

Suas limitações incluem:

- limite de idade (<65 anos)
- mortalidade de 20-25% em 1 ano (21)
- doadores >55 anos com pior desfecho (22)
- mortalidade pré-transplante de 30% devido à escassez de doadores (9)
- sobrevida mediana de 5 anos, limitada por infecções

## **3.3. O Procedimento/Tecnologia**

### *3.3.1. Descrição*

Tipo: Medicamento

Nome princípio ativo: Pirfenidona

Indicação aprovada na Anvisa: A pirfenidona está aprovada pela ANVISA para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática leve a moderada em adultos, com o objetivo de retardar a progressão da doença e preservar a função pulmonar.



### Segurança:

Contraindicações: Hipersensibilidade a substância ativa ou qualquer um de seus componentes; histórico de angioedema devido ao uso de Pirfenidona, insuficiência hepática grave ou doença hepática terminal; insuficiência renal grave (CrCl < 30mL/min) ou doença renal terminal com necessidade de diálise. O uso concomitante de fluvoxamina e Pirfenidona está contraindicado.

### Efeitos adversos:

- Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náuseas, diarreia, dispepsia, dor abdominal, diminuição do apetite, perda de peso, fadiga, tontura, cefaleia, insônia, rash cutâneo, reações de fotossensibilidade e aumento de enzimas hepáticas.
- Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vômitos, constipação, flatulência, prurido, eritema, pele seca, infecções do trato respiratório superior, tosse, dispneia, dor muscular ou articular, alterações do paladar e elevação moderada de bilirrubina.
- Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema, alterações hepáticas clinicamente significativas, reações cutâneas graves associadas à exposição solar intensa e eventos alérgicos sistêmicos.

Na Tabela 1, são apresentados os medicamentos com princípio ativo pirfenidona aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

**Tabela 1.** Pirfenidona aprovadas pela ANVISA

Nome do Produto	Número da Regularização	Vencimento	Detentora da Regularização	Apresentação
EGURINEL	122140114 (13/04/2020)	04/2030	ADIUM S.A.	267 MG CAP DURA CT BL AL PLAS PVC/PCTFE TRANS X 270
Esbriet	101000663 (13/06/2016)	06/2026	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.	267 MG CAP DURA CT FR PLAS OPC X 270
Pirfenidona	100470649 (02/01/2023)	01/2033	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA	267 MG CAP DURA CT FR PLAS PEAD OPC X 270



### 3.3.2. Disponibilidade no SUS

No SUS, o cuidado às pessoas com fibrose pulmonar idiopática é centrado em medidas de suporte e manejo clínico, uma vez que não há, até o momento, medicamentos antifibróticos incorporados especificamente para essa condição. A assistência inclui acompanhamento especializado, manejo de sintomas respiratórios, oxigenoterapia quando indicada, reabilitação pulmonar, tratamento de comorbidades e cuidados paliativos conforme a progressão da doença. Em casos selecionados, o transplante pulmonar é considerado como opção terapêutica. Esse conjunto de ações se insere no cuidado padronizado das doenças pulmonares fibróticas no SUS, conforme a organização da rede assistencial e as diretrizes vigentes. Atualmente, esses tratamentos são centralizados em centros de referência, principalmente no Sul e Sudeste, com cobertura nacional <20%.

O acesso aos medicamentos antifibróticos ocorre, predominantemente, por meio de ações judiciais individuais. Em caráter excepcional, algumas unidades federativas têm implementado protocolos estaduais próprios para viabilizar a dispensação, com vistas a garantir o fornecimento administrativo mesmo sem respaldo de diretrizes nacionais vigentes. É o caso de Minas Gerais que publicou em março de 2024, a Resolução SES/MG nº 9.612, que institui o Protocolo Estadual de Assistência Farmacêutica para Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva (23). E Goiás, que publicou documento normativo específico voltado à fibrose pulmonar idiopática (CID-10 J84.1) (24), com diretrizes para uso de pirfenidona, estabelece critérios clínicos para elegibilidade, início e manutenção do tratamento, bem como parâmetros de monitoramento de segurança e resposta terapêutica.



## 4. Análise da evidência

### 4.1. Pergunta de pesquisa PICO

A estruturação da pergunta (o acrônimo PICO) encontra-se no Quadro 1.

**Pergunta clínica:** Qual a eficácia e segurança da pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática comparada com os cuidados usuais disponíveis no SUS?

**Quadro 1.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

<b>População</b>	adultos com FPI e CVF 50 > 80%
<b>Intervenção</b>	pirfenidona
<b>Comparação</b>	Placebo / melhor tratamento
<b>Desfechos (outcomes)</b>	redução da CVF, hospitalizações e eventos adversos

Além do acrônimo apresentado no Quadro 1, também foram considerados os seguintes critérios de elegibilidade:

Critérios de inclusão:

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas que avaliaram a eficácia e a segurança da pirfenidona em comparação ao tratamento padrão ou placebo em pessoas com fibrose pulmonar idiopática. Na ausência de RS de qualidade para a tecnologia de interesse, foram incluídos ensaios clínicos randomizados. Foram incluídos estudos com participantes com CVF 50 > 80% do previsto, e caracterizada por evolução progressiva e prognóstico reservado, com declínio funcional respiratório ao longo do tempo.

Critérios de exclusão:

Foram excluídas análises *post-hoc* (ou seja, conduzidas após o término do estudo, sem planejamento prévio) e análises de subgrupos, como aquelas realizadas exclusivamente em pacientes com doenças autoimunes específicas, por características clínicas de base, por nacionalidade (ex.: análises restritas a pacientes asiáticos, canadenses, etc), por perda de peso, por faixa etária específica



ou por uso de imunobiológicos. Dessa forma, os resultados apresentados referem-se à população geral de adultos com fibrose pulmonar idiopática, independentemente da presença ou não de etiologia autoimune associada.

#### **4.2. Seleção dos estudos**

Com base na pergunta PICO estruturada anteriormente e nos critérios de elegibilidade apresentados no Quadro 1, foram elaboradas as estratégias de busca nas seguintes bases de dados:

- *Cochrane Library (Cochrane Controlled Register of Trials, CENTRAL, via Wiley);*
- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).*
- *Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier).*
- *LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).*

Não foram aplicadas restrições quanto à data de publicação ou idioma. As estratégias utilizadas estão disponíveis no Apêndice I e as buscas foram realizadas em 18/09/2025. A seleção foi realizada em duas etapas, por dois revisores de forma independente, utilizando a plataforma Rayyan QCRI (25). A primeira etapa incluiu a avaliação dos títulos e resumos das referências identificadas pelas estratégias de busca. Na segunda etapa, foi realizada a leitura na íntegra dos textos das referências pré-selecionadas, conforme os critérios de elegibilidade definidos.

#### **4.3. Desfechos analisados**

Desfechos críticos (essenciais para a tomada de decisão e com impacto direto na saúde e prognóstico dos pacientes):

- Capacidade Vital Forçada (CVF) definida como a redução da CVF (em litros ou percentual do previsto) mensurada por espirometria ao longo do tempo,



como indicador da piora da função pulmonar refletindo piora da função pulmonar. Pode ser expressa em variações absolutas (ex: mL) ou relativas (ex: % do previsto).

- Hospitalização por causas respiratórias.
- Eventos adversos graves definidos como eventos indesejáveis associados ao uso da intervenção que resultam em morte, risco de morte, hospitalização, incapacidade permanente ou requerem intervenção médica relevante.

Desfechos importantes (relevantes para a tomada de decisão, mas com menor impacto clínico em comparação aos desfechos críticos):

- Eventos adversos gerais definidos como efeitos colaterais associados ao tratamento, mas que não se enquadram nos critérios de gravidade. Incluem, por exemplo, diarreia, náuseas, elevação transitória de enzimas hepáticas, entre outros. São analisados em termos de frequência e intensidade.

#### **4.4. Apresentação e interpretação dos resultados**

As características e os principais resultados dos estudos incluídos foram apresentados no Quadro 2. Para estimar o tamanho do efeito da intervenção, foram utilizados o risco relativo (RR) para desfechos dicotômicos e a diferença média (DM) para desfechos contínuos, ambos acompanhados de seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

As meta-análises realizadas utilizaram de efeitos aleatórios. A variância entre estudos ( $\tau^2$ ) foi estimada por Máxima Verossimilhança Restrita (REML). Já a influência do método de intervalo de confiança (IC) foi avaliada pelo método de IC Wald-type, dada a presença de poucos estudos.



#### **4.5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A avaliação do risco de viés do estudo incluído neste PTC foi conduzida com base na ferramenta *Risk of Bias 2.0* (RoB 2), desenvolvida pela Cochrane (26). O processo foi realizado de forma independente por dois revisores. Em caso de divergência, as discordâncias foram discutidas e resolvidas por consenso.

#### **4.6. Avaliação da certeza da evidência**

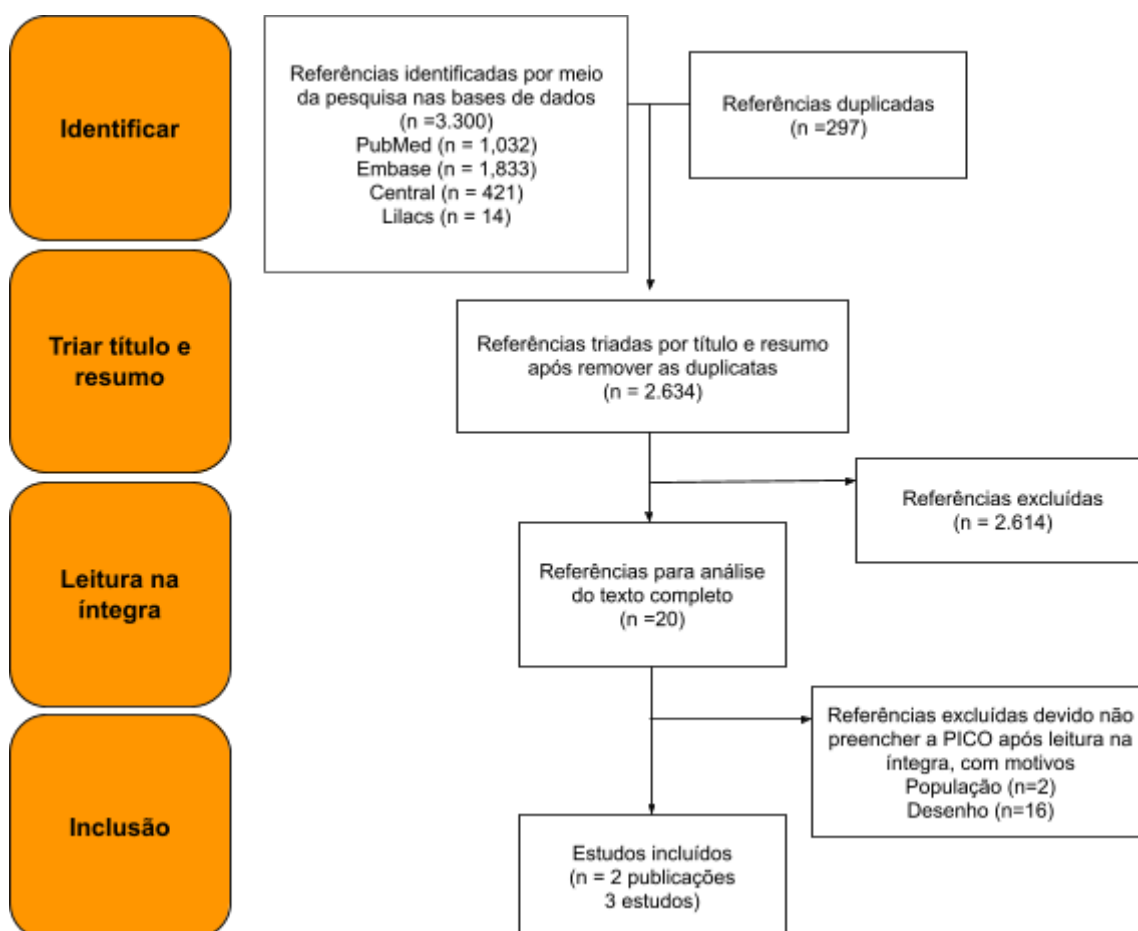
A avaliação da certeza da evidência para os desfechos considerados neste PTC foi realizada por meio da abordagem GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (27). Os resultados foram sintetizados em uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Findings – SoF*), elaborada com o apoio da ferramenta GRADEpro.



## 5. Resultados

### 5.1. Avaliação crítica da demanda

Após a leitura na íntegra de 20 referências identificadas, foram incluídos três estudos clínicos: o estudo CAPACITY (28) composto por dois estudos paralelos (004 e 006) e o estudo ASCEND. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na Figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma da seleção das evidências

### 5.2. Resultados dos estudos incluídos

As principais características dos ECR estão apresentadas no Quadro 2.

**Quadro 2.** Características dos ECRs

<b>Estudo</b>	<b>CAPACITY(004) (28)</b>	<b>CAPACITY (006) (28)</b>	<b>ASCEND (29)</b>
<b>Delineamento do estudo</b>	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (fase 3)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (fase 3)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (fase 3)
<b>Registro</b>	NCT00287729	NCT00287716	NCT01366209
<b>Local do estudo/ período</b>	O estudo foi conduzido em 110 centros em 13 países: Austrália, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Irlanda, Itália, México, Polônia, Espanha, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos. Período: abril de 2006 e novembro de 2008	O estudo foi conduzido em 110 centros em 13 países: Austrália, Bélgica, Canadá, França, Alemanha, Irlanda, Itália, México, Polônia, Espanha, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos. Período: abril de 2006 e novembro de 2008	O estudo foi conduzido em 9 países: Austrália, Brasil, Croácia, Israel, México, Nova Zelândia, Peru, Singapura e Estados Unidos. Período: Julho de 2011 a Janeiro de 2013
<b>População (número de participantes)</b>	Adultos com doença pulmonar intersticial fibrótica idiopática, com capacidade vital forçada (CVF) prevista de pelo menos 50%, capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLco) prevista de pelo menos 35%, CVF ou DLco prevista de 90% ou menos e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) de pelo menos 150 m. (n=435). Gênero: masculino (aproximado 71,5%) Idade (média e DP): 66,4 ± 7,8 anos Medicamentos antes do estudo: não reportado	Adultos com doença pulmonar intersticial fibrótica idiopática, com capacidade vital forçada (CVF) prevista de pelo menos 50%, capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLco) prevista de pelo menos 35%, CVF ou DLco prevista de 90% ou menos e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) de pelo menos 150 m. (n=344). Gênero: masculino (aproximado 71,8%) Idade (média e DP): 66,9 ± 7,8 anos Medicamentos antes do estudo: tratamentos concomitantes para fibrose pulmonar idiopática foram proibidos, com exceção de cursos curtos de azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides ou acetilcisteína para exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática definida por protocolo, descompensação respiratória aguda ou progressão da doença.	Pacientes entre 40 e 80 anos de idade que receberam um diagnóstico central confirmado de fibrose pulmonar idiopática (n=555).  Gênero: masculino (aproximado 71,8%) Idade (média e DP): 66,9 ± 7,8 anos Medicamentos antes do estudo: não reportado
<b>Critério de diagnóstico</b>	Doença pulmonar intersticial fibrótica	Doença pulmonar intersticial fibrótica	Achados na tomografia computadorizada



	idiopática definida por meio de TCAR. Diagnóstico de FPI nos 48 meses anteriores e ausência de melhora nos indicadores de gravidade da doença ao longo do ano anterior.	idiopática definida por meio de TCAR. Diagnóstico de FPI nos 48 meses anteriores e ausência de melhora nos indicadores de gravidade da doença ao longo do ano anterior.	de alta resolução (TCAR) indicando pneumonia intersticial usual definitiva ou possível; esta última foi confirmada por biópsia pulmonar cirúrgica.
<b>Comorbidades</b>	Não reportado	Não reportado	Não reportado
<b>Co-intervenção</b>	Tratamentos concomitantes para fibrose pulmonar idiopática foram proibidos, com exceção de cursos curtos de azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides ou acetilcisteína para exacerbação aguda de FPI definida por protocolo, descompensação respiratória aguda ou progressão da doença.	Tratamentos concomitantes para fibrose pulmonar idiopática foram proibidos, com exceção de cursos curtos de azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides ou acetilcisteína para exacerbação aguda de FPI definida por protocolo, descompensação respiratória aguda ou progressão da doença.	Tratamentos concomitantes para fibrose pulmonar idiopática foram proibidos, com exceção de cursos curtos de azatioprina, ciclofosfamida, corticosteroides ou acetilcisteína para exacerbação aguda de fibrose pulmonar idiopática definida por protocolo, descompensação respiratória aguda ou progressão da doença.
<b>Seguimento</b>	72 semanas	72 semanas	52 semanas
<b>Intervenção (número de participantes) e tempo de tratamento</b>	Pirfenidona 399mg 3xdia (dose total 1197mg; n=87), Pirfenidona 801mg 3xdia (dose total 2403mg/dia n=174) por 72 semanas	Pirfenidona 2403 mg/dia (n=171) por 72 semanas	Pirfenidona 2403mg/dia (n=278) por 52 semanas
<b>Controle (número de participantes) e tempo de tratamento</b>	Placebo 3x/ dia (n=174), por 72 semanas	Placebo (n=173) 72 semanas	Placebo 1xdia (n=277) por 52 semanas
<b>Desfechos e ferramentas usadas para medi-los</b>	Primário: taxa de declínio de FVC após 72 semanas avaliada por espirometria padronizada.	Primário: taxa de declínio de FVC após 72 semanas avaliada por espirometria padronizada.	O desfecho primário de eficácia foi a alteração, em relação ao valor basal na semana 52, na porcentagem da CVF prevista na população com intenção de tratar.
<b>Financiamento</b>	Intermune	Intermune	Intermune



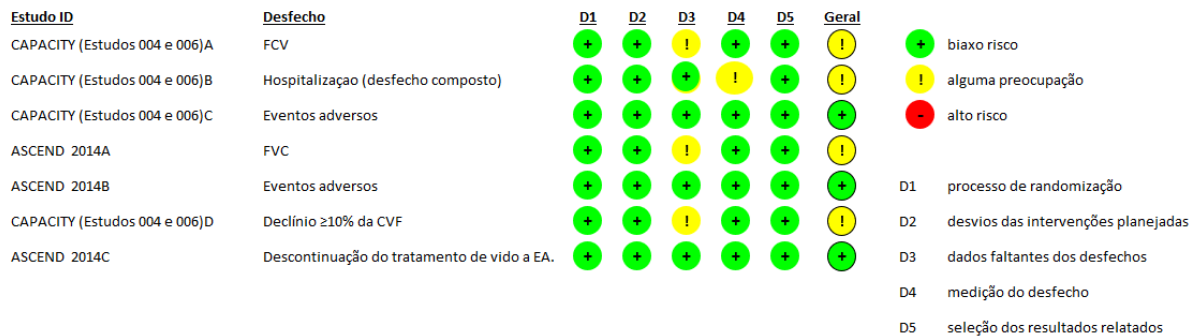
Os estudos que foram excluídos depois da leitura na íntegra estão listados no Apêndice II e com as razões das exclusões.

### **Qualidade metodológica (Risco de viés)**

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluído, utilizou-se a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2) da Cochrane (26).

Para os desfechos de eficácia relacionados à função pulmonar (mudança no % previsto da CVF e desfechos categóricos de declínio clinicamente relevante), julgou-se algumas preocupações no Domínio 3 (dados incompletos), uma vez que ocorreram interrupções/descontinuações ao longo do seguimento e os estudos empregaram regras de imputação para lidar com medidas ausentes (por exemplo, atribuição do pior desfecho possível em caso de óbito e imputação de valores faltantes com base em participantes “semelhantes” em cada visita), o que pode introduzir incerteza quanto à magnitude do efeito estimado em uma condição progressiva como a FPI. Para o desfecho composto de “piora da FPI” no CAPACITY, que inclui exacerbação aguda, morte, transplante e admissão hospitalar por problemas respiratórios, classificou-se algumas preocupações no Domínio 4 (mensuração do desfecho), pois o desfecho composto combina componentes objetivos (morte, transplante) com um componente potencialmente influenciado por decisão clínica e organização do cuidado (internação), apesar do delineamento mascarado. Em contraste, para os desfechos de segurança, como descontinuação do tratamento por evento adverso, o risco de viés foi considerado baixo, pois se trata de eventos claramente definidos e registráveis, coletados de forma sistemática em ensaios randomizados e mascarados, com análise baseada nos participantes randomizados.

Os resultados da avaliação do risco de viés são apresentados na Figura 2 .



**Figura 2.** Risco de viés dos estudos incluídos, por desfecho

### Certeza da evidência

No conjunto, a certeza da evidência foi considerada moderada, principalmente em razão de imprecisão (intervalos de confiança amplos, cruzando limiares de relevância clínica) e por indireção relacionada ao uso de desfechos compostos em vez de componentes isolados. A avaliação detalhada de cada desfecho encontra-se no Apêndice III.

Para o julgamento da imprecisão do declínio da CFV, foi utilizado a mudança mínima clinicamente importante (MCID) reportada por Bois et.al, 2011 (30). Os autores estimaram a MCID para mudança no % previsto da CVF em IPF e concluiu que um declínio de aproximadamente 2 a 6 pontos percentuais já representa uma diferença clinicamente importante. Também, adotamos 5 por 100 como diferença absoluta minimamente importante para declínio  $\geq 10\%$  da CVF.

### Resultados dos desfechos analisados

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os desfechos queda da capacidade vital forçada, mortalidade e eventos adversos e são apresentados a seguir:

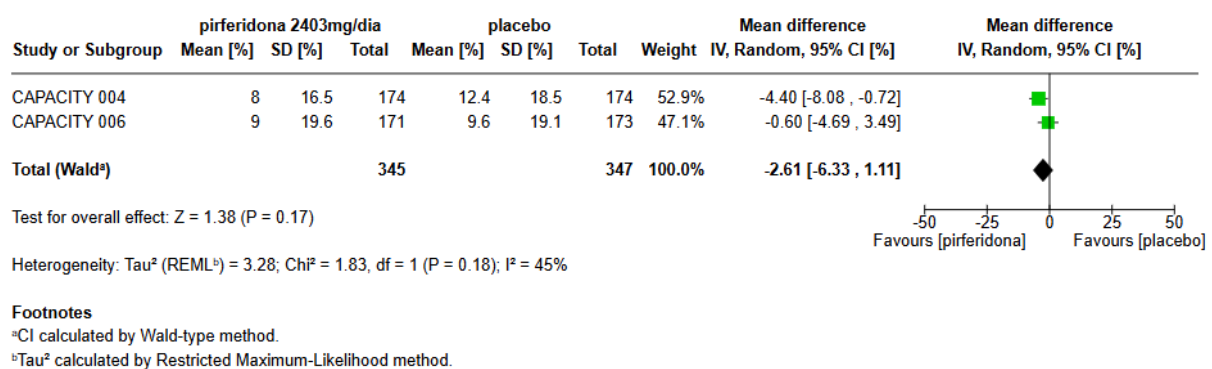
#### Declínio CVF

Tempo de seguimento: 72 semanas

No estudo CAPACITY 004, a capacidade vital forçada (CVF) foi avaliada por espirometria. A mudança média da CVF do início ao final do estudo foi de  $-8,0\%$



do valor previsto no grupo que recebeu pirfenidona 2403 mg/dia e -12,4% no grupo placebo (Diferença entre os grupos: -4,4 pontos percentuais). No estudo CAPACITY 006, a mudança média da CVF desde o início até o final do estudo foi de -9,0% do valor previsto no grupo tratado com pirfenidona 2403 mg/dia e de -9,6% no grupo placebo. (Diferença entre os grupos: -0.60 pontos percentuais). O efeito combinado em 72 semanas, demonstrou que a pirfenidona provavelmente reduz o declínio da CVF (% prevista) em comparação ao placebo com estimativa imprecisa e IC95% compatível com benefício clinicamente importante até ausência de efeito (DM -2,61 pontos percentuais; IC95% -6,33 a 1,11; 2 estudos, n=692; moderada certeza da evidência), (Figura 3).



**Figura 3.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: declínio da CVF (% prevista) em 72 semanas

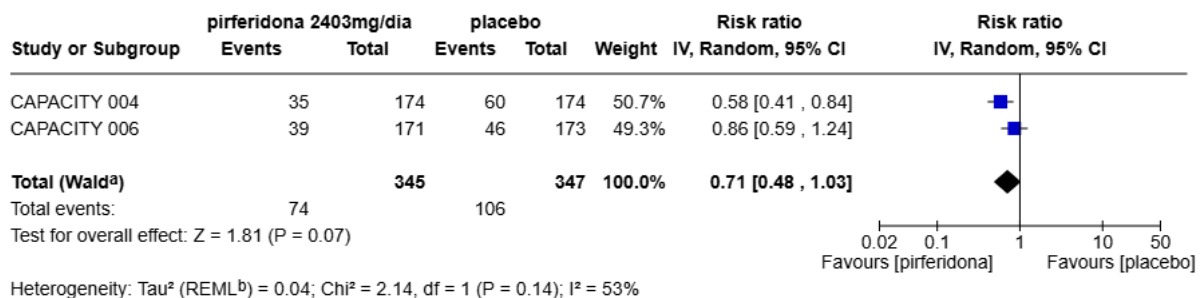
### Queda $\geq 10\%$ no % do previsto da CVF

Tempo de seguimento: 72 semanas

No estudo CAPACITY 004, a proporção de pacientes que apresentaram queda  $\geq 10\%$  no % do previsto da CVF foi de 20% no grupo pirfenidona 2403 mg/dia e 35% no grupo placebo. No estudo CAPACITY 006, essa queda foi observada em 23% dos pacientes tratados com pirfenidona e em 27% dos pacientes do grupo placebo. O efeito combinado em 72 semanas sugere que a pirfenidona provavelmente reduz a proporção de pacientes com queda  $\geq 10\%$  na CVF (% prevista) em comparação ao placebo (RR 0,71; IC95% 0,48 a 1,03; 2 ECRs, n=692, moderada certeza da evidência) (Figura 4). No grupo placebo, em valores



absolutos, cerca de 31 em cada 100 pacientes apresentaram esse declínio; com pirfenidona, isso corresponderia a aproximadamente 22 em cada 100 (9 a menos por 100). Contudo, o intervalo de confiança em valores absolutos é compatível com efeitos que variam de cerca de 16 a menos por 100 até aproximadamente 1 a mais por 100, indicando alguma incerteza quanto à magnitude do benefício.



#### Footnotes

<sup>a</sup>CI calculated by Wald-type method.

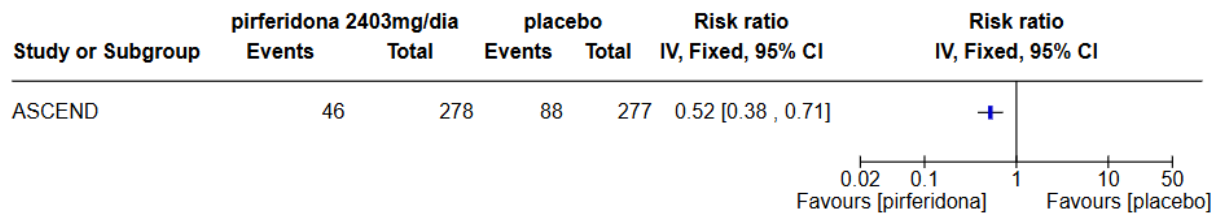
<sup>b</sup>Tau<sup>2</sup> calculated by Restricted Maximum-Likelihood method.

**Figura 4.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: declínio  $\geq 10$  pontos percentuais no % previsto da CVF em 72 semanas

### Queda $\geq 10\%$ no % previsto da CVF ou morte (desfecho composto)

Tempo de seguimento 52 semanas

Em 52 semanas, a pirfenidona 2403 mg/dia provavelmente reduz a ocorrência do desfecho composto queda  $\geq 10\%$  no % previsto da CVF ou morte em comparação ao placebo (46/278 [16,5%] vs 88/277 [31,8%]; RR 0,52; IC95% 0,38 a 0,71; 1 ECR, n=555, moderada certeza da evidência) (Figura 5). Em termos absoluto, no grupo placebo, cerca de 32 em cada 100 pacientes apresentaram declínio  $\geq 10$  pp no % previsto da CVF ou morreram; com pirfenidona, isso corresponde a aproximadamente 17 em cada 100, ou seja, 15 a menos por 100 (IC95% aproximado: de 20 a menos a 9 a menos por 100).

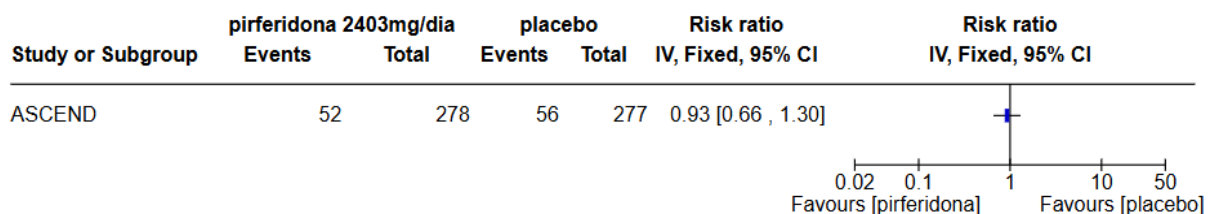


**Figura 5.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: declínio  $\geq 10$  pontos percentuais no %CVF previsto ou morte em 52 semanas

### Eventos adversos graves

Tempo de seguimento: 52 semanas e 72 semanas

Após 52 semanas de terapia, a pirferidona 2403mg/dia provavelmente resulta em pouco ou nenhum aumento do risco de eventos adversos em comparação com placebo (RR 0,93; IC 95% 0,66 a 1,30; 1 ECR; 555 participantes; moderada certeza da evidência) (Figura 6).



**Figura 6.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: eventos adversos graves em 52 semanas

Ainda, nos estudos CAPACITY 004 e 006 (seguimento de 72 semanas), 98% dos participantes relataram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento (765/779). Os eventos adversos foram mais frequentes no grupo pirfenidona, especialmente náusea (36% vs 17%), rash (32% vs 12%), dispepsia (19% vs 7%), tontura (18% vs 10%), vômitos (14% vs 4%), fotossensibilidade (12% vs 2%) e anorexia (11% vs 4%), em geral descritos como leves a moderados.

No estudo ASCEND (seguimento de 52 semanas), os eventos adversos mais frequentes ( $\geq 10\%$  em qualquer grupo) incluíram náusea (36,0% vs 13,4%), rash (28,1% vs 8,7%), cefaleia (25,9% vs 23,1%), diarreia (22,3% vs 21,7%), fadiga (20,9% vs 17,3%), tontura (17,6% vs 13,0%), dispepsia (17,6% vs 6,1%), anorexia (15,8% vs 6,5%) e

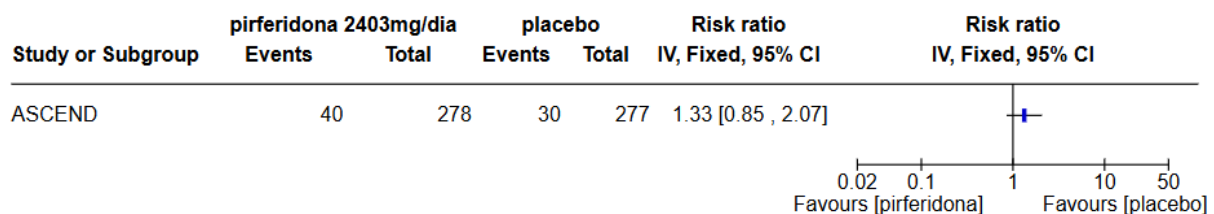


vômitos (12,9% vs 8,7%), com predominância de eventos gastrointestinais e cutâneos no grupo pirfenidona. Eventos gastrointestinais e cutâneos levaram à interrupção do tratamento em 2,2% e 2,9% dos participantes no grupo pirfenidona (vs 1,1% e 0,4% no placebo).

### Descontinuação do tratamento devido a EA

Tempo de seguimento: 52 semanas

Após 52 semanas de terapia, a pirfenidona 2403mg/dia provavelmente resulta em pouco ou nenhum aumento de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em comparação com placebo (RR 1,33; IC 95% 0,85 a 2,07; 1 ECR; 555 participantes; moderada certeza da evidência) (Figura 7).



**Figura 7.** Pirfenidona versus placebo. Desfecho: descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em 52 semanas

### Hospitalização

Tempo de seguimento: 72 semanas

Como medida indireta relacionada a hospitalizações, o CAPACITY avaliou o desfecho composto “piora da FPI” (*worsening idiopathic pulmonary fibrosis*), definido como tempo até exacerbação aguda, morte, transplante pulmonar ou admissão hospitalar por problemas respiratórios. Em 72 semanas, as estimativas favorecem a pirfenidona, mas os intervalos de confiança são amplos e incluem desde uma possível redução até pouca ou nenhuma diferença em relação ao placebo (estudo 004: HR 0,84; IC95% 0,50–1,42; estudo 006: HR 0,73; IC95% 0,43–1,24).



## 6. Referências

1. Sauleda J, Núñez B, Sala E, Soriano JB. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Epidemiology, Natural History, Phenotypes. *Med Sci Basel Switz*. 29 de novembro de 2018;6(4):110.
2. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 1º de junho de 2015;109(6):661–70.
3. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. *Respirol Carlton Vic*. abril de 2016;21(3):427–37.
4. Podolanczuk AJ, Thomson CC, Remy-Jardin M, Richeldi L, Martinez FJ, Kolb M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023. *Eur Respir J*. abril de 2023;61(4):2200957.
5. Huie TJ, Olson AL, Cosgrove GP, Janssen WJ, Lara AR, Lynch DA, et al. A detailed evaluation of acute respiratory decline in patients with fibrotic lung disease: Aetiology and outcomes. *Respirology*. 2010;15(6):909–17.
6. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*. fevereiro de 2011;37(2):356–63.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de março de 2011;183(6):788–824.
8. Mondoni M, Rinaldo R, Ryerson CJ, Albrici C, Baccelli A, Tirelli C, et al. Vascular involvement in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. novembro de 2024;10(6):00550–2024.
9. Sankari A, Chapman K, Ullah S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 23 de dezembro de 2025]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448162/>
10. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, Maroni B, Li Q, Lee YC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001-11. *Lancet Respir Med*. julho de 2014;2(7):566–72.
11. Algranti E, Saito CA, Silva DRM e, Carneiro APS, Bussacos MA. Mortality from idiopathic pulmonary fibrosis: a temporal trend analysis in Brazil, 1979-2014. *J Bras Pneumol*. 2017;43:445–50.
12. Rivera-Ortega P, Molina-Molina M. Interstitial Lung Diseases in Developing Countries. *Ann Glob Health*. 22 de janeiro de 2019;85(1):4.
13. Cox IA, Otahal P, de Graaff B, Corte TJ, Moodley Y, Zappala C, et al. Incidence, prevalence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia. *Respirol Carlton Vic*. março de 2022;27(3):209–16.



14. Gupta R, Morgan AD, George PM, Quint JK. Incidence, prevalence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis in England from 2008 to 2018: a cohort study. *Thorax*. 14 de junho de 2024;79(7):624–31.
15. Gonnelli F, Bonifazi M, Hubbard R. Mortality trends in idiopathic pulmonary fibrosis in Europe between 2013 and 2018. *Eur Respir J*. agosto de 2024;64(2):2302080.
16. Baddini-Martinez J, Pereira CA. How many patients with idiopathic pulmonary fibrosis are there in Brazil? *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. dezembro de 2015;41(6):560–1.
17. Matias SLK, Pereira CA de C, Soares MR, Fernandes FCV, Moreira MAC, Baptista FM de A, et al. Relative incidence of interstitial lung diseases in Brazil. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2024;50(1):e20230232.
18. Caro F, Buendía-Roldán I, Noriega-Aguirre L, Alberti ML, Amaral A, Arbo G, et al. Latin American Registry of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (REFIPI): Clinical Characteristics, Evolution and Treatment. *Arch Bronconeumol*. dezembro de 2022;58(12):794–801.
19. Vigeland CL, Hughes AH, Horton MR. Etiology and treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. fevereiro de 2017;123:98–104.
20. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 24 de maio de 2012;366(21):1968–77.
21. Zisman DA, Lynch JP, Toews GB, Kazerooni EA, Flint A, Martinez FJ. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study in patients who failed to respond to corticosteroids. *Chest*. junho de 2000;117(6):1619–26.
22. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. outubro de 2012;31(10):1073–86.
23. Governo do Estado de Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica Uso de Antifibróticos no Tratamento da Doença Pulmonar Intersticial Fibrosante Progressiva [Internet]. Resolução SES nº 9612, 26 de Junho de 2024. jun 26, 2024. Disponível em: [chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.saude.mg.gov.br/wp-content/uploads/2025/06/RESOLUCAO-No-9612.2024\\_DO\\_ENCA-PULMONAR-INTERSTICIAL-FIBROSANTE-PROGRESSIVA-DPI-FP-2024-1.pdf](chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.saude.mg.gov.br/wp-content/uploads/2025/06/RESOLUCAO-No-9612.2024_DO_ENCA-PULMONAR-INTERSTICIAL-FIBROSANTE-PROGRESSIVA-DPI-FP-2024-1.pdf)
24. Central Estadual de Medicamentos de Alto Custo Juarez Barbosa, Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Comissão Estadual de Incorporação de Tecnologias em Saúde. Goiânia: Superintendência da Escola de Saúde de Goiás Gerência de Pesquisa e Inovação; 2022 [citado 5 de maio de 2025] p. 20. Report No.: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diagnóstico e Tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) no Estado de Goiás. Disponível em: <chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/02/1416537/pcdt-fibrose-pulmonar-idiopatica-no-estado-de-goias-versao-2022.pdf>
25. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 de dezembro de 2016;5(1):210.



26. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de agosto de 2019;366:l4898.
27. Grade Working Group. GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gradeworkinggroup.org/>
28. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 21 de maio de 2011;377(9779):1760–9.
29. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 29 de maio de 2014;370(22):2083–92.
30. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de dezembro de 2011;184(12):1382–9.



## APÊNDICE I - Estratégia de busca

Bases de dados	Hitz
Estratégia MEDLINE via Pubmed	<p>#1 ("Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[Mesh] OR "Idiopathic Pulmonary Fibrosis"[TIAB:~2] OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses"[TIAB:~2] OR "idiopathic interstitial fibrosis"[TIAB:~2] OR "Fibrosing Alveoliti*" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia*" OR "idiopathic lung fibrosis"[TIAB:~2] OR "Usual Interstitial Pneumoni*" OR "interstitial pulmonary fibrosis"[TIAB:~1] OR "interstitial lung fibrosis" OR "chronic diffuse interstitial fibrosis" OR "chronic interstitial pneumonia" OR "diffuse interstitial fibrosis"[TIAB:~2] OR "diffuse lung fibrosis" OR "diffuse pulmonary fibrosis" OR "hamman rich disease" OR "Hamman Rich syndrome" OR "lung alveolar fibrosis" OR "lung interstitial fibrosis") NOT "non-idiopathic"[TI]</p> <p>#2 "pirfenidone" [Supplementary Concept] OR "Pyridones"[Mesh] OR "Antifibrotic Agents"[Mesh] OR Pirfenidone[TIAB] OR Esbriet[TIAB] OR Deskar[TIAB] OR deupirfenidone[TIAB] OR aerodone[TIAB] OR etuary[TIAB] OR kitoscell[TIAB] OR pirespa[TIAB] OR pirfenex[TIAB]=</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR "systematic review"[TIAB] OR "systematic review"[PT] OR "metanalysis"[TIAB] OR "meta analysis" [TIAB] OR "meta analysis"[PT] OR ("review literature"[TIAB:~3] NOT "series"[TIAB]) OR ("review"[PT] NOT "series"[TIAB]) OR "Letter" [PT] OR "case report"[TI]</p> <p>#5 #3 NOT#4</p> <p>Total: 1.032</p>
Estratégia EMBASE	<p>#1 'fibrosing alveolitis'/syn = 47.584</p> <p>O comando syn compreende a seguinte estratégia: 'alveolitis, fibrosing' OR 'chronic diffuse interstitial fibrosis' OR 'chronic interstitial pneumonia' OR 'cryptogenic fibrosing alveolitis' OR 'diffuse interstitial fibrosis' OR 'diffuse interstitial lung fibrosis' OR 'diffuse interstitial pulmonary fibrosis' OR 'diffuse lung fibrosis' OR 'diffuse pulmonary fibrosis' OR 'hamman rich disease' OR 'Hamman Rich syndrome' OR 'Hamman-Rich syndrome' OR 'idiopathic fibrosing alveolitis' OR 'idiopathic interstitial fibrosis' OR 'idiopathic interstitial lung fibrosis' OR 'idiopathic lung fibrosis' OR 'idiopathic pulmonary fibrosis' OR 'interstitial fibrosis (lung)' OR 'interstitial lung fibrosis' OR 'interstitial pulmonary fibrosis' OR 'IPF (idiopathic pulmonary fibrosis)' OR 'lung alveolar fibrosis' OR 'lung fibrosing alveolitis' OR 'lung fibrosis, interstitial' OR 'lung interstitial fibrosis' OR 'pulmonary fibrosis, interstitial' OR 'pulmonary interstitial fibrosis' OR 'fibrosing alveolitis'</p> <p>#2 'pirfenidone'/syn = 7.188</p> <p>(o comando syn compreende a seguinte estratégia: '5 methyl 1 phenyl 2 (1h) pyridone' OR '5 methyl 1 phenylpyridin 2 (1h) one' OR 'aerodone' OR 'amr 69' OR 'amr69' OR 'ap 01' OR 'ap01' OR 'deskar' OR 'esbriet' OR 'etuary' OR 'excl 100' OR 'excl100' OR 'f 647' OR 'f647' OR 'gp 101' OR 'gp101' OR 'kitoscell' OR 'pirespa' OR 'pirfenex' OR 'rg 6062' OR 'rg6062'</p>



	<p>OR 'ro 0220912' OR 'ro0220912' OR 's 7701' OR 's7701' OR 'pirfenidone')</p> <p>#3 #1 AND #2 = 4.059</p> <p>#4 Cochrane database of systematic reviews:jt OR 'systematic review':ti,ab,kw,it OR 'metaanalysis':ti,ab,kw,it OR 'meta analysis':ti,ab,kw,it OR letter:ti,ab,kw,it OR 'case report':ti,ab,kw,it OR (review NEAR/2 literature)= 2.918.399</p> <p>#5 #3 NOT #4 = 3.738</p> <p>#5 AND ([embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR ([medline]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) NOT ([embase classic]/lim AND [medline]/lim))) = 1833 (esta fórmula para capturar os clinical trials e não o repetido que está em Medline)</p> <p>Total: 1.833</p>
Estratégia Cochrane	<p>#1MeSH descriptor: [Idiopathic Pulmonary Fibrosis] explode all trees616</p> <p>#2("Idiopathic Pulmonary Fibrosis" OR "Idiopathic Pulmonary Fibroses" OR "idiopathic interstitial fibrosis" OR "Fibrosing Alveolitis" OR "Fibrocystic Pulmonary Dysplasia" OR "idiopathic lung fibrosis" OR "Usual Interstitial Pneumonitis" OR "interstitial pulmonary fibrosis" OR "interstitial lung fibrosis" OR "chronic diffuse interstitial fibrosis" OR "chronic interstitial pneumonia" OR "diffuse interstitial fibrosis" OR "diffuse lung fibrosis" OR "diffuse pulmonary fibrosis" OR "hamman rich disease" OR "Hamman Rich syndrome" OR "lung alveolar fibrosis" OR "lung interstitial fibrosis"):ti,ab,kw 1946</p> <p>#3#1 OR #2 1959</p> <p>#4MeSH descriptor: [Pyridones] explode all trees 1567</p> <p>#5(Pirfenidone OR Esbriet OR Deskar OR deupirfenidone OR aerodone OR etuary OR kitoscell OR pirespa OR pirfenex):ti,ab,kw 595</p> <p>#6#4 OR #5 2055</p> <p>#7#3 AND #6</p> <p>Total 421</p>
LILACS via BVS	<p>((mh:(piridonas OR antifibroticos)) OR (piridona* OR piridinonas OR esbriet OR deskar)) AND ((mh:(fibrose pulmonar idiopática)) OR ("Fibrose Pulmonar Idiopática" OR "Alveolite Fibrosante Criptogênica" OR "Enfermedad pulmonar intersticial" OR "doenças pulmonares intersticiais" OR "Idiopathic Pulmonary Fibrosis")) =</p> <p>Total = 14</p>



## APÊNDICE II - Estudos excluídos

	<b>Primeiro autor, ano</b>	<b>Título</b>	<b>Motivo da exclusão</b>	<b>REF</b>
1	Antoniou, K (2011)	Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Could it be a panacea?	Revisão Narrativa	(1)
2	Collard, (2010)	Idiopathic pulmonary fibrosis and pirfenidone	Comentário (editorial)	(2)
3	Atemweg (2011)	Idiopathic lung fibrosis: Esbriet® (pirfenidone) is the first approved drug in the EU for the treatment of mild to moderate disease in adults	Conferência de congresso sem dados extraíveis	(3)
4	Azuma, A (2002)	A placebo control and double-blind phase II clinical study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Japan	Conferência de congresso sem dados extraíveis	(4)
5	Azuma, A (2005)	Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Não preenche o PICO: não reporta CVF (apresenta VC) e não avalia hospitalizações como desfecho. Além disso, o acompanhamento principal foi de 9 meses, com interrupção precoce, o que limita a comparabilidade com os ECRs pivôs de 52 semanas para desfechos tempo-dependentes (queda funcional, hospitalizações e eventos adversos).	(5)
6	Adams, T (2016)	Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Revisão Narrativa	(6)
7	Bouros (2011)	Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis	Revisão Narrativa	(7)
8	Costabel (2010)	Pirfenidone dose-response in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): a comprehensive analysis of outcomes in CAPACITY 2	Conferência de congresso sem dados extraíveis	(8)
9	EUCTR2006-000252-41-IT	A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-Arm Study of the Safety and Efficacy	Registro de ECR, sem dados prévios de resultado.	(9)



		of Pirferidone in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis - ND		
10	Galal (2014)	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Is there a role?	Revisão narrativa	(10)
11	Jeldres (2017)	Is pirfenidone effective for idiopathic pulmonary fibrosis?	Revisão	(11)
12	Jenkins (2013)	Pirfenidone should be prescribed for patients with idiopathic pulmonary fibrosis	Revisão narrativa	(12)
13	Kagouridis (2012)	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis	Revisão narrativa	(13)
14	Lake (2014)	Pirfenidone reduced disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis	Revisão narrativa	(14)
15	Nicod (1999)	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis	Revisão narrativa	(15)
16	Noble (2009)	The CAPACITY (CAP) trials: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trials of pirfenidone (PFD) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)	Conferência de congresso sem dados extraíveis	(16)
17	Noble (2009)	Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trials (The CAPACITY trials)	Conferência de congresso sem dados extraíveis	(17)
18	Tanigushi (2010)	Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis	População errada	(18)



1. Antoniou KM, Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: could it be a panacea? [citado 4 de fevereiro de 2026]; Disponível em: <https://www.pneumon.org/Pirfenidone-for-idiopathic-pulmonary-fibrosis-could-it-be-a-panacea-136977.0.2.html>
2. Collard HR. Idiopathic pulmonary fibrosis and pirfenidone. *Eur Respir J*. abril de 2010;35(4):728–9.
3. Idiopathic lung fibrosis: Esbriet® (pirfenidone) is the first approved drug in the EU for the treatment of mild to moderate disease in adults. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*. 1o de janeiro de 2011;205–7.
4. Azuma A. A placebo control and double blind phase II clinical study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Japan | Cochrane Library. [citado 3 de fevereiro de 2026]; Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00400160/full>
5. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1o de maio de 2005;171(9):1040–7.
6. Adams TN, Eiswirth C, Newton CA, Battaile JT. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. agosto de 2016;194(3):374–6.
7. Bouros D. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 21 de maio de 2011;377(9779):1727–9.
8. Costabel U, Albera C, Bradford W, King T, Noble P, Sahn S. Pirfenidone dose-response in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): a comprehensive analysis of outcomes in CAPACITY 2. European respiratory society annual congress, barcelona, spain, september 18-22. 2010;[388].
9. EUCTR2006-000252-41-IT. A randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3, Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirferidone in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis - ND. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-000252-41-IT> [Internet]. 2006; Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01866808/full>
10. Galal I. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: Is there a role? *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 1o de outubro de 2014;63(4):749–50.
11. Jeldres A, Labarca G. Is pirfenidone effective for idiopathic pulmonary fibrosis? *Medwave*. 17 de janeiro de 2017;17(Suppl1):e6843.
12. Jenkins G. Pirfenidone should be prescribed for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. julho de 2013;68(7):603–5.
13. Kagouridis, K., Manali, E. D., Kolilekas, L., Triantafillidou, C., Papis, S. A. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumon* 25(2):145-147. 2012;25(2):145–7.
14. Lake F. Pirfenidone reduced disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 21 de outubro de 2014;161(8):JC4.
15. Nicod LP. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *The Lancet*. 24 de julho de 1999;354(9175):268–9.
16. P Noble , C Albera , W Bradford , U Costabel , D Kardatzke , T King, Jr , S Sahn , J Szwarcberg , D Valeyre , R du Bois. The CAPACITY (CAP) Trials: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trials of Pirfenidone (PFD) in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). | A23. *ILD: OUTCOMES AND SELECTED CLINICAL ISSUES*.



American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2026]; Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/ajrccm-conference.2009.179.1.MeetingAbstracts.A1129?role=tab>

17. Noble P. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trials (The CAPACITY trials). American thoracic society international conference, may 15-20, 2009, san diego. 2009;C98.

18. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal. 31 de março de 2010;35(4):821-9.



## APÊNDICE III - Certeza da evidência [GRADE]

**Tabela 1.** Resumo dos achados

<b>Paciente ou população:</b> adultos com FPI e CVF 50 > 80% <b>Intervenção:</b> pirfenidona <b>Comparação:</b> Placebo			
Desfecho	Impacto	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Declínio CVF	Em 72 semanas, a pirfenidona provavelmente reduz o declínio da CVF (% prevista) em comparação ao placebo.  DM -2,61 pontos percentuais; IC95% -6,33 a 1,11	692 (2 ECRs)	⊕⊕⊕○ Moderada a
Declínio ≥10% da CVF	Em 72 semanas, a pirfenidona provavelmente reduz a proporção de pacientes que apresentam declínio ≥10 pontos percentuais no % previsto da CVF, quando comparada ao placebo.  Pirferidona: 74/345 (22%) / Controle: 103/347 (30%) RR = 0,73 (IC95% 0,47 a 1,14) 22 a cada 100 (de 16 a menos para 4 mais)	663 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada a
Declínio ≥10 pontos percentuais no %CVF previsto ou morte (desfecho composto)	Em 52 semanas, a pirfenidona 2403 mg/dia provavelmente reduz a ocorrência do desfecho composto em comparação ao placebo.  Pirferidona (46/278 [17%] / controle 88/277 [32%] RR= 0,52 (IC95% 0,38 a 0,71) 16 em cada 100 pacientes (20 a menos a 9 a menos)	555 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada b
Eventos adverso grave	Após 52 semanas de terapia, a pirferidona 2403mg/dia provavelmente resulta em pouco ou nenhum aumento do risco de eventos adversos em comparação com placebo.  Pirferidona: 52/278 (19%) e placebo 56/277 (20%) RR 0,93; IC 95% 0,66 a 1,30 1 a menos por 100 (7 a menos até 6 a mais por 100)	555 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada c
Descontinuação do tratamento devido a EA.	Após 52 semanas de terapia, a pirferidona 2403mg/dia provavelmente resulta em pouco ou nenhum aumento de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos em comparação com placebo.  Pirferidona: 40/278 (14%) e placebo 30/277 (11%) RR 1,33; IC 95% 0,85 a 2,07 4 a mais por 100 (2 a menos até 12 a mais por 100)	555 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada c



### **Explicações**

- a. [rebaixou-se um nível pois o intervalo de confiança cruza o limiar de benefício importante e inclui ausência de efeito]
- b. [rebaixou-se um nível devido a indireção- o desfecho não é declínio  $\geq 10$  apenas; é composto com morte]
- c. [rebaixou-se um nível devido ao benefício importante e possível aumento de risco]

### **GRADE Working Group grades of evidence**

**Alta certeza:** É muito improvável que pesquisas futuras alterem nossa confiança na estimativa de efeito.

**Moderada certeza:** A confiança na estimativa é moderada: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa certeza:** A confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito verdadeiro pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

**Muito baixa certeza:** Muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.