



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1086/2019

Vitória, 16 de julho de 2019

Processo nº [REDACTED]

impetrado por [REDACTED]

[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas do 2^a Vara da Fazenda Pública Estadual, Municipal, Registros Públicos, Meio ambiente e saúde de Cachoeiro de Itapemirim – MMº. Juiz de direito Dr. João Batista Chaia Ramos – sobre o medicamento: **Nintedanibe 150mg**.

I – RELATÓRIO

1. Às fls. 13 e 14 consta formulário para prescrição de medicamentos/fórmulas nutricionais não padronizados no SUS preenchido 05/07/2018, pelo médico assistente, onde relata paciente portador de fibrose pulmonar idiopática CID J84.0. Relata que há apenas 2 medicações liberadas para o tratamento devido ao potencial efeito colaterais do tratamento. Paciente atualmente com dispneia aos pequenos esforços.
2. Às fls. 15 consta laudo médico onde relata paciente com 74 anos, lavrador, ex-tabagista por apenas 01 ano na juventude, portador de fibrose pulmonar idiopática, aguarda a liberação de terapia anti-fibrótica (nintedanibe). Processo iniciado em junho de 2018. Tc de tórax de 26/12/2017, hernia de hiato por deslizamento, espessamento dos septos interlobulares com padrão periférico e bubleural, vidro fosco e faveolamento com predomínio nos lobos inferiores. Espirometria: restrição acentuada – CVF 42%. História familiar: irmão é portador de FPI e está em uso de Nitendanibe. Em uso de Fostair spray 6/100mcg, HCTZ 25mg/dia, omeprazol 20mg/dia, losartan 50mg/dia. Exame físico: Auscultação pulmonar com crepitações em velcro – SO2:98%. ACV: RCR 2T BNF FC:77pm.



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

O paciente não possui doença hepática ou doença cardíaca, não está em uso de anticoagulação plena e não está na fila de transplante pulmonar devido à idade. Solicitei nova TC de tórax, transaminase e bilirrubinas.

3. Às fls. 16 consta relatório médico emitido em 27/05/2019, 74 anos, é portador de fibrose pulmonar idiopática (FPI) CID J84.1 – diagnosticada em 18/06/2018. O diagnóstico foi realizado pela história clínica que afastou outras causas de fibrose pulmonar, e pela tomografia de tórax, que mostrou todos os achados característicos. Paciente vem evoluindo com piora clínica caracterizada por aumento da tosse e da falta de ar que atualmente ocorre ao realizar esforços físicos de moderada intensidade, levando à limitação do desempenho das atividades de vida diária e significativa perda de qualidade de vida.
4. Às fls. 18 consta receituário médico com prescrição do medicamento Nintedanibe 150mg 1 comp. 12/12h.
5. Às fls. 19 e 20 consta Auditoria clínica GEAF/CEFT nº 1979/2019, de 23/03/2019, respondendo ao questionamento do médico assistente, a saber: “paciente com pele clara, o que apresenta risco de fotossensibilidade e além disso a posologia da pirfenidona a partir de 15 dias de tratamento é de 3 capsulas 3x/dia, o que dificulta a adesão ao tratamento”.
6. Após a resposta do médico assistente a CEFT conclui que: a justificativa apresentada pelo médico para a negativa da troca do medicamento prescrito (nintedanibe) para o Pirfenidona 267mg indica que, por se tratar de paciente de pele clara este estaria com maior risco de reação de fotossensibilidade. Além disso, o Pirfenidona apresenta posologia 3 capsulas ao dia que pode dificultar à adesão do paciente ao tratamento, sendo que a posologia do nintendanibe são de 1 cápsula 2 vezes ao dia. Ambas as justificativas porém, não configuram contraindicação absoluta ao uso do medicamento de menor custo.
7. Às fls. 23 consta laudo espirometria.
8. Às fls. 24 consta indeferimento da SESA/GEAF devido não se configurar contra indicação absoluta.



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

9. Às fls. 28 consta Despacho do MMº Juiz, solicitando ao NAT a seguinte informação: Nintedanibe 150mg pode ser substituído pela Pirfenidona sem prejuízo ao Autor?

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 epitelio-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, citoquinas 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 à 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 imunossupressores 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 glutationa tendo um papel central. Na FPI, os níveis de glutationa 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 glutationa. 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. **Nintedanibe 150mg:** é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Trata-se de uma molécula pequena que age como **inibidor triplo de tirosina quinase**, incluindo os receptores: receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β, receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de ATP desses receptores e bloqueia a



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

sinalização intracelular, que é crucial para a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são mecanismos essenciais para a fisiopatologia da FPI. Além disso, **nintedanibe inibe as quinases Flt-3, Lck, Lyn e Src.** Em estudo *in vivo*, nintedanibe demonstrou possuir potente atividade antifibrótica e anti-inflamatória.

- O medicamento Ofev® possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), sob o número 103670173.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento pleiteado **Nintedanibe 150mg** 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 o 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), **não havendo nenhum substituto específico ao medicamento pleiteado nas listas de medicamentos do SUS.**
3. Todavia, conforme a própria Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia através de suas recomendações que constam nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da de junho de 2012, preconizam que não há tratamento farmacológico específico para a FPI e a atenção deve ser dirigida para o tratamento de comorbidades e terapia paliativa.
4. Segundo a bula do medicamento, é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI). Um estudo disponível demonstrou que em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, Nintedanibe reduziu o declínio na (capacidade vital forçada) CVF, o que é consistente com um abrandamento da progressão da doença; Nintedanibe foi frequentemente associada com diarreia, o que levou à interrupção da medi-



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

cação do estudo em menos de 5% dos pacientes. Esse estudo foi financiado pelo laboratório fabricante – Boehringer Ingelheim).

5. De acordo com um Informe de Posicionamento Terapêutico de nintedanibe (Ofev®) para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática da Agência espanhola de medicamentos e produtos sanitários (Ministério da Saúde da Espanha), em 18 de dezembro de 2015, “o Nintedanib tem sido aprovado para o tratamento de FPI em adultos e tem mostrado eficácia modesta na redução da deterioração da CVF em pacientes com ligeira a moderada IPF assim como incertezas quanto à sua eficácia em grupos graves devido à falta de dados existentes. Não provou ser eficaz na redução da mortalidade significativamente. **No momento, não se pode determinar se existem diferenças com pirfenidona, o fármaco até o momento para o tratamento da FPI”.**
6. No presente caso, o paciente abriu processo administrativo junto a Secretaria Estadual de Saúde que sugeriu a substituição pela medicamento **Nintedanibe** pela **Pirfenidona** **devido ao menor custo do tratamento, no entanto o médico assistente não autorizou a substituição** por se tratar de paciente de pele clara, que apresenta maior risco de reação de fotossensibilidade. Além disso, o Pirfenidona apresenta posologia 3 cápsulas ao dia que pode dificultar à adesão do paciente ao tratamento, sendo que a posologia do nintedanibe é de 1 cápsula 2 vezes ao dia.
7. Apesar da bula Pirfenidona informar que é comum a reação de fotossensibilidade, e que a exposição direta à luz do sol (ou mesmo bronzeamento artificial) deve ser evitada ou reduzida durante o tratamento, tal fato não se configura em contra indicação absoluta ao uso de tal medicamento. Neste caso, o paciente, durante o uso da Pirfenidona, deve usar bloqueador solar eficaz diariamente, usar roupas que protejam contra exposição solar e evitar outros medicamentos que também provoquem fotossensibilidade.
8. Frente ao exposto, apesar do medicamento pleiteado (Nintedanibe), possuir indicação para tratamento do caso em tela, mediante apenas as alegações apresentadas pelo médi-



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

co assistente, entende-se que o mesmo não pode ser considerado única alternativa terapêutica, uma vez que a possível fotossensibilidade a ser causada pelo medicamento Pirfenidona é passível de prevenção e manejos, tais como: não exposição direta à luz solar, não uso de outros medicamentos que provoquem fotossensibilidade, uso de protetor solar diariamente, e uso de roupas que protejam contra exposição solar.

[REDAÇÃO MUDADA]

REFERÊNCIAS

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/Supe_209_71_completo_SUPLO2_JBP_2012_.pdf](http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/Suple_209_71_completo_SUPLO2_JBP_2012_.pdf)>. Acesso em: 16 de julho de 2019.

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>>. Acesso em: 16 de julho de 2019.



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>>. Acesso em: 16 de julho de 2019.

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. Disponible em: <<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nintedanib-Ofev.pdf>>. Acesso em: 16 de julho de 2019.

NINTEDANIBE. **Bula do medicamento OFEV.** Disponível em: <http://www.boehringer-ingelheim.com.br/content/dam/internet/opu/br_PT/documents/OFEV_Bula_Profissional.pdf>. Acesso em: 16 de julho de 2019.

ANVISA. **Registro do medicamento OFEV.** Disponível em <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/rconsulta_produto_detalhe.asp>. Acesso em: 16 de julho de 2019.