



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Renato Polido Pereira

PROCESSO Nº.: 500022793202081304444

SECRETARIA: Vara Única

COMARCA: Natércia

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: M. I. P.

IDADE: 71 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Micofenolato de Mofetila 500mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: J 84.9, K 76.6, e E 84

FINALIDADE / INDICAÇÃO: DOENÇA INTERSTICIAL PULMONAR, DIABETES MELLITUS, HEPATOPATIA CRÔNICA, HIPERTENSÃO

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMSP 91.566 e 98.532, CRMMG 38.071

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2020.0002033

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Solicito sua análise e informações técnicas no prazo de 48 horas sobre a adequação do uso do medicamento requerido , a inexistência de outras formas medicamentais e análogos, etc, para tratamento da doença

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme a relatórios, receituários médicos e exames complementares de imagem datados de 11/03/2020, 16/03/2020, 19/03/2020, 30/04/2020 e 09/06/2020, trata-se de MIP, **71 anos com quadro de doença intersticial pulmonar, hepatopatia, diabetes mellitus.** Apresentando **dispneia, tosse, asma, cianose, broncopneumonias de repetição.** Diagnosticada em setembro de 2019 **como pneumonia de**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

hipersensibilidade, sendo iniciado prednisona em dose baixa devido ao diabetes. Evoluiu com piora tomográfica e manutenção da função pulmonar, sendo iniciado droga imunossupressora (azatioprina), apesar da hepatopatia controlada conforme hepatologista. Após 3 meses foi optado pelo uso de micofenolato de mofetila 2 g/dia, a despeito da não contra-indicação pelo hepatologista do uso da azatioprina.

As doenças pulmonares intersticiais (DPIs) são afecções heterogêneas, consistindo num elevado número de condições, cuja abordagem ainda é um **grande desafio para o pneumologista**. Um dos principais fatores que limita a abordagem das DPIs é o escasso número de serviços nacionais com estrutura multidisciplinar para isso, uma vez que **é fundamental a participação de pneumologistas, radiologistas e patologistas especializados na avaliação dos pacientes com DPIs.**

Uma **classificação para as DPIs foi estabelecida** para agrupar as **doenças de acordo com critérios clínicos, radiológicos e histológicos**; facilitar a comunicação entre os profissionais; facilitar a realização de registros epidemiológicos e ensaios clínicos; e, aperfeiçoar a abordagem dos pacientes. Na classificação os pontos de destaque são: a inclusão das doenças tabaco-relacionadas, incluindo a fibrose associada ao tabaco e a fibrose associada ao enfisema; o acréscimo da pneumonia intersticial bronquiocêntrica entre as pneumonias intersticiais idiopáticas; diversas formas de bronquiolite, doenças de preenchimento alveolar e vasculites pulmonares; e a criação do grupo das doenças linfoides, caracterizadas por proliferação linfocitária.), conforme descritos na figura 1.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

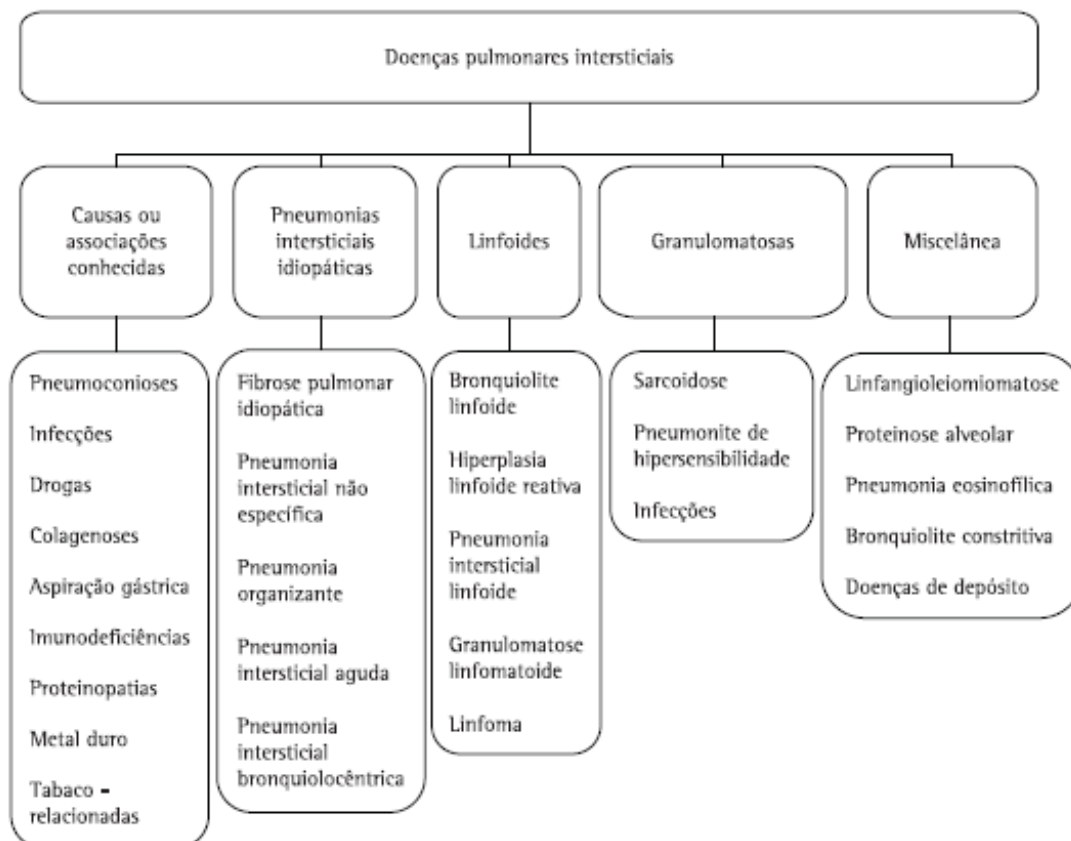


Figura 1 – Classificação das doenças pulmonares intersticiais utilizada nas Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

O diagnóstico das DPIs frequentemente é tardio, muitas vezes por desconhecimento do profissional e por carência de recursos locais. **Além da clínica e ocupacional detalhada o diagnóstico é feito a partir de métodos não invasivos e invasivos não invasiva. A abordagem diagnóstica não invasiva inclui radiografia de tórax, TC de tórax, testes de função pulmonar e testes de exercício.** A radiografia pode ser normal na DPI, sendo importante a avaliação dos volumes pulmonares em inspiração e expiração, o padrão e a distribuição da doença, além de achados extrapulmonares, se possível comparando com exames anteriores. Os principais padrões relacionados às DPIs são os padrões septal, reticular, cístico, nodular, em vidro fosco e de consolidação. **O padrão**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

classicamente associado às DPIs é o restritivo, com redução da DLCO, que é o teste mais sensível e muitas vezes o primeiro a se modificar nas DPIs. Reduções da SpO2 podem ser observadas ao repouso e ao exercício. Testes de exercício cardiopulmonar e testes de caminhada de seis minutos são os principais métodos para a avaliação dos pacientes com DPI durante o esforço, observando-se que a limitação ao exercício tem origem multifatorial (ventilatórios, cardiovasculares e periféricos). **A avaliação funcional em repouso e ao esforço em pacientes com DPI tem como principais aplicações detectar precocemente a limitação, facilitar o diagnóstico diferencial, determinar a gravidade e a resposta ao tratamento e estabelecer o prognóstico. Abordagem diagnóstica invasiva destaca o lavado bronquialveolar (LBA), biópsia transbrônquica (BTB) e biópsia cirúrgica.** É fundamental a correlação dos achados dos métodos invasivos com dados clínicos, radiológicos e de outros exames complementares, idealmente envolvendo uma discussão multidisciplinar, principalmente com pneumologistas, radiologistas e patologistas.

Nas DPI a pneumonite/pneumonia por hipersensibilidade (PH), No Brasil, estima-se uma ocorrência de 3% a 13% entre as DPI. **A PH engloba um conjunto de doenças de acometimento pulmonar com achado histopatológico de granulomas não caseosos e focos de bronquiólite obliterante, além de fibrose** nas fases mais crônicas, predominantemente distribuídos em torno das pequenas vias aéreas. **Esta localização dos achados reflete resposta à inalação repetida de diversas substâncias antigênicas**, usualmente orgânicas, **como fungos, bactérias termofílicas e penas de pássaros**, que desencadeiam uma resposta do sistema imunológico. **Nem todas as pessoas que inalam estas substâncias desenvolvem PH, havendo necessidade de uma predisposição**, daí o nome de PH, significando que alguns **reagem a quantidades muito**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

pequenas destes inalantes, enquanto outros não.

Os mecanismos imunológicos que levam ao HP ainda não são completamente compreendidos. Inicialmente, que se acreditava ser uma resposta imune das classes III e IV, agora temos uma compreensão mais clara dos **complexos eventos inflamatórios envolvidos.** Estes incluem a **liberação de citocinas pró-inflamatórias e uma diminuição nos mecanismos de controle imunológico via surfactante, células dendríticas e T-regulatórias.**

Clinicamente, a doença pode se apresentar nas formas aguda, subaguda ou crônica. Formas aguda e subaguda apresentam sintomas sistêmicos, simulando um quadro gripal ou asmático. A forma crônica ocorre nos indivíduos com maior reexposição antigênica e cursa com fibrose intersticial mais acentuada, dispneia, hipoxemia, restrição funcional pulmonar e baqueteamento digital. Esta forma geralmente está associada à falta de identificação do antígeno e inclui-se no diagnóstico diferencial com outras pneumopatias intersticiais idiopáticas sendo muitas vezes impossível esta diferenciação, mesmo com estudo histopatológico. Na forma aguda, forma mais clássica, os sintomas podem ser confundidos com uma infecção viral ou bacteriana. No quadro clínico tem início abrupto (quatro a seis horas após a exposição), podem ocorrer febre, calafrios, mal-estar, náusea, tosse, aperto no peito e dispnéia sem sibilos. A doença pode recorrer com reexposição. Pacientes com HP sem um antígeno identificável tendem a ter um curso crônico e se comportam clinicamente semelhantes aos pacientes com FPI. O desfecho da HP é altamente variável e depende do tipo de apresentação clínica e radiológica inicial, bem como dos padrões de comportamento clínico. Na forma aguda de HP se há capacidade de evitar uma maior exposição ao antígeno tende a ter resultados e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

prognóstico excelentes, sendo a recuperação possível. Pacientes com a forma crônica podem apresentar recuperação parcial; entretanto, em alguns, a doença tende a progredir, apesar de evitar os indutores de HP e o tratamento, com danos irreversíveis aos pulmões tais como fibrose ou enfisema, insuficiência respiratória e até morte. Em geral, o desfecho de pacientes com HP e sua sobrevida parecem melhores do que em pacientes com FPI, mesmo naqueles pacientes com HP com doença crônica progressiva. No entanto, no grupo progressivo crônico, a sobrevida mediana mostrou ser de apenas 7 anos.

O diagnóstico de HP **requer um alto índice de suspeita por parte do clínico**, avaliando qualquer paciente com novo início de DPI de causa desconhecida. A abordagem multidisciplinar é definitiva para o diagnóstico desta doença. As etapas de diagnóstico devem incluir uma **avaliação completa e direcionada da história do paciente**, buscando identificar exposições com **histórico e inspeção detalhadas de potenciais exposições ocupacionais, ambientais ou domésticas**, exame físico, **tomografia computadorizada do tórax** com achados sugestivos da doença, como **presença de nódulos centrolobulares em vidro fosco e o padrão de atenuação em mosaico sem redistribuição vascular devem levantar a suspeita de pneumonite por hipersensibilidade**. IgGs séricos específicos (SsIgGs) para confirmação da exposição ou como ferramenta de triagem e LBA. Biópsia pulmonar deve ser considerada em pacientes nos quais o diagnóstico permanece incerto. O desafio inalatório específico pode confirmar uma etiologia da doença e pode ser útil quando uma biópsia pulmonar é contra-indicada. Embora possa haver confiança no diagnóstico clínico de HP com base nas características clínicas e nos dados de imagem e BAL, o diagnóstico como HP definitivo requer confirmação histopatológica.

Apesar do melhor entendimento, o tratamento e o resultado da HP



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

não mudaram. **A primeira intervenção de tratamento é a prevenção imediata e completa de maior exposição ao indutor**, geralmente erradicando-o do ambiente do paciente, de preferência com a ajuda de higienistas ambientais/industriais, o que representa **a pedra angular do tratamento e geralmente resulta em regressão da doença**. Os pacientes devem ser alertados sobre a importância de um ambiente doméstico com ar limpo e a necessidade absoluta de evitar mais exposições a indutores HP conhecidos, incluindo antígenos ocultos em edredons de penas, travesseiros, sistemas de ventilação, fornos, condicionadores de ar, filtros, resfriadores de ar evaporativo e umidificadores, exposições a excrementos de pássaros em seus ambientes imediatos ao ar livre. O tratamento farmacológico **pode incluir corticosteroides ou outro imunossupressor para reduzir a inflamação e evitar reação imunológica aos alérgeno**. Atualmente, **os corticosteroides sistêmicos são a base do tratamento farmacológico**. Embora o objetivo geral seja ter a dose mais baixa possível e a duração mais curta, a dosagem e a duração do tratamento não estão determinados, podendo seu uso ser prolongado por meses ou anos, dependendo da gravidade. **Até o momento, não há resultados relatados/publicados de ensaios clínicos randomizados e controlados, ou revisões sistemáticas sobre tratamento farmacológico para HP crônica e as sugestões são baseadas, na maioria, em dados observacionais e opinião de especialistas**. Os agentes imunomoduladores como azatioprina (**AZA**) e micofenolato mofetila (**MMF**) são indicados nos caso crônicos, especialmente com um curso progressivo, como adjuvantes. No entanto, deve-se estar ciente de **seu uso off label neste contexto e da falta de ensaios clínicos randomizados para fazer recomendações de tratamento específicas**. Em virtude da **AZA** e do **MMF** estarem disponíveis para uso clínico em doenças pulmonares mediadas por



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

mecanismos autoimunes, os pneumologistas podem se sentir mais confortáveis com o uso de AZA e MMF em vez de outras drogas imunomoduladoras, como leflunamida, rituximabe. Em um estudo retrospectivo, o tratamento com AZA e MMF foi associado a uma melhora das trocas gasosas e redução da prednisona, o que dá suporte ao uso dos mesmos na HP crônica progressiva. Evidências de qualidade muito baixa sugerem o uso de rituximabe e leflunomida na HP, e o uso desses agentes tem sido limitado, especialmente nos pacientes que não toleraram e/ou não responderam aos uso de AZA ou MMF. O uso de antifibrótico na forma crônica com padrão de fibrose progressiva, especialmente com um padrão semelhante ao PIU, pode ser considerado com novos agentes antifibróticos indicados para FPI, entretanto este uso é off-label e com o custo preocupante. Em algumas situações o uso de antibiótico se faz necessário. Terapia de suporte, com broncodilatadores, visando dilatar as vias aéreas para facilitar a respiração, ou oxigenoterapia é empregada visando a melhora da oxigenação. Adicionalmente, a necessidade de encaminhamento precoce dos pacientes para centros de transplante pulmonar é recomendado, especialmente aqueles que apresentam doença progressiva, uma vez que o transplante é uma das poucas modalidades terapêuticas com impacto na sobrevida pós-transplante em médio prazo e, em relação à FPI. Nesta situação, infelizmente, ainda é preciso mais cuidados com a saúde geral para evitar a exposição e garantir que a inflamação não continue e danifique o novo pulmão.

O Ministério da Saúde do Brasil, no Sistema único de Saúde (SUS) não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da PH. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS para as condições pulmonares crônicas são antitussígenos, morfina,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

corticoterapia, oxigenoterapia e transplante de pulmão.

O MMF, um pró-fármaco do ácido micofenólico, exerce seu efeito imunossupressor ao inibir a inosina monofosfato desidrogenase, que está envolvida exclusivamente na proliferação de linfócitos T e B. É um imunossupressor indicado em bula ANVISA e no SUS na profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária, em pacientes que receberam transplante renal, transplante cardíaco ou transplante de fígado incluído na RENAME e disponível por meio do CEAF. Não faz parte do arsenal de drogas disponíveis para o tratamento da pneumopatias crônicas no SUS. Está disponível no SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para imunossupressão nos transplante cardíaco, renal e hepático. O MMF e a AZA têm um papel potencial na HP crônica, dado o que se sabe sobre as características biológicas dessa doença; no entanto, os mecanismos celulares precisos subjacentes ao desenvolvimento e progressão desta forma não estão bem caracterizados, e trabalhos futuros são necessários para permitir abordagens terapêuticas direcionadas na HP. Não está totalmente claro por que o tratamento com MMF ou AZA resultou em melhorias na transferência de gás, mas não FVC. Dados seus mecanismos de ação, essas terapias podem ter como alvo principal áreas de inflamação ativa, melhorando subsequentemente a troca gasosa. Não se espera que a fibrose associada seja revertida com MMF ou AZA, o que pode ser responsável pela falta de melhora na CVF.

Conclusão: no caso em tela, trata-se de paciente com 71 anos com quadro de doença intersticial pulmonar, hepatopatia e DM. Apresentando dispneia, tosse, asma, cianose, broncopneumonias de repetição. Diagnosticada como pneumonia de hipersensibilidade, tratada com prednisona em dose baixa, evoluindo com piora tomográfica e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

manutenção da função pulmonar, sendo iniciado AZA, apesar da hepatopatia. Após 3 meses, foi optado pelo uso de MMF 2 g/dia, a despeito da não contra-indicação pelo hepatologista do uso da AZA.

A PH engloba um conjunto de doenças pulmonares com achado histopatológico de granulomas não caseosos e focos de bronquiolite obliterante, além de fibrose na forma crônica, distribuídos em torno das pequenas vias aéreas, desencadeada por reação infamatória a um antígeno. Clinicamente, pode se apresentar nas formas aguda, subaguda ou crônica. Apesar do melhor entendimento, o tratamento e o resultado da HP não mudaram. **A primeira intervenção de tratamento é a prevenção imediata e completa de maior exposição ao indutor, a pedra angular do tratamento e que geralmente resulta em regressão da doença. O tratamento farmacológico pode incluir corticosteroides ou outro medicamento imunossupressor para reduzir a inflamação e evitar reação imunológica aos alérgeno. Os corticosteroides sistêmicos são a base do tratamento farmacológico. Até o momento, não há resultados relatados/publicados de ensaios clínicos randomizados e controlados, ou revisões sistemáticas sobre tratamento farmacológico para HP crônica e as sugestões são baseadas na maioria em opinião de especialistas e dados observacionais. Agentes imunomoduladores são usados nos casos crônicos, especialmente de curso progressivo, como adjuvantes. No entanto, deve-se estar ciente de seu uso off label neste contexto e da falta de ensaios clínicos randomizados para fazer recomendações de tratamento específicos. Em virtude da AZA e do MMF estarem disponíveis para uso clínico em doenças pulmonares mediadas por mecanismos autoimunes, os pneumologistas podem se sentir mais confortáveis com o uso de da AZA e MMF em vez de outras drogas imunomoduladoras. Em um estudo retrospectivo, o tratamento**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

com AZA e MMF foi associado a uma melhora das trocas gasosas e redução da prednisona, o que dá suporte ao uso dos mesmos no tratamento da HP crônica progressiva. O transplante de pulmão, especialmente naqueles que apresentam doença progressiva, é uma das poucas modalidades terapêuticas com impacto na sobrevida pós-transplante em médio prazo e, em relação à FPI é empregada.

O Ministério da Saúde do Brasil não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento da PH. Atualmente, os tratamentos disponíveis no SUS para as doenças pulmonares crônicas são antitussígenos, morfina, corticoterapia, oxigenoterapia, todos paliativos e transplante de pulmão.

O MMF, é um imunossupressor indicado em bula ANVISA e no SUS na profilaxia da rejeição de órgãos e no tratamento da rejeição refratária, em pacientes que receberam transplante renal, transplante cardíaco ou transplante de fígado incluído na RENAME e disponível por meio do CEAF. Não faz parte do arsenal de drogas disponíveis para o tratamento da pneumopatias crônicas no SUS. Têm papel potencial na HP crônica, dado o que se sabe sobre as características biológicas dessa doença; no entanto, os mecanismos celulares precisos subjacentes ao desenvolvimento e progressão desta forma não estão bem caracterizados, e trabalhos futuros são necessários para permitir seu abordagens terapêuticas direcionadas para esta doença, sendo nesta condição seu os off-label.

IV – REFERÊNCIAS:

- 1) Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? **Eur Respir Rev.** 2019; 28: 190021. Disponível:



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

<https://err.ersjournals.com/content/errev/28/153/190021.full.pdf>.

2) Baldi BG, Pereira CAC, Rubin AS, Santana ANC, Costa AN, Carvalho CRR, Algranti E, Capitani EM, Bethlem EP, Coletta, Arakaki JSO, Martinez JAB, Carvalho JF, Steidle LJM, Rocha MJJ, Lima MS, Soares MS, Caramori ML, Aidé MA, Ferreir RG, Kairalla RA, Oliveira RKF, Jezler S, Rodrigues SCS, Pimenta SP. Destaques das Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol.** 2012;38(3):282-91. Disponível em:

https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/2012_38_3_2_portugues.pdf.

3) Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol.** 2012; 38(2);S1-S1332012. Disponível em:

https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_209_71_completo_SUPL02_JBP_2012_.pdf.

4) Nobre LF, Steidle LJM. Pneumonite por hipersensibilidade: a importância do radiologista na abordagem multidisciplinar para este diagnóstico. **Radiol Bras.** 2016;49(2):7-8. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rb/v49n2/pt_00100-3984-rb-49-02-0VII.pdf.

5) Salisbury ML, Myers JL, Belloli EA, Kazerooni EA, Martinez FJ, Flahert KR. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: where we stand and where we need to go. **Am J Respir Crit Care Med** 2017; 196: 690-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5620675/pdf/rccm.201608-1675PP.pdf>.

6) Morisset J, Johansson KA, Vittinghoff E, Aravena C, Elicker BM, Jones KD, Fell CD, Manganas H, Dubé BP, Wolters PJ, Collard HR, Ryerson CJ, Ley B. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. **Chest.** 2017;151:619–25. Disponível



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026221/pdf/main.pdf>.

7) Vasakova M, Morell F, Walsh S, Leslie K, Raghu G. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. **Am J Respir Crit Care Med**. 2017; 196: 680-9. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201611-2201PP>.

V – DATA:

23/04/2021

NATJUS – TJMG