

**Data: 26/12/2016**

**NT xx NATS HC UFMG DE 2016**

**Solicitante:** Maria Conceição Souza Cunha – Escrivã em substituição

**Número do processo:** 5023653-78.2016.8.13.0702 – Pje

**Autor:** C.A.B.P.

**Réu:** Unimed-BH

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**TEMA:**

**Oxigenoterapia domiciliar e pirfenidona (ESBRIET®) em fibrose pulmonar idiopática (FPI)**

Sumário

1.Demanda .....	2
2.Contexto .....	5
3.Pergunta estruturada .....	5
4. Descrição da tecnologia solicitada .....	5
5. Revisão da literatura.....	6
6. Discussão .....	11
7. Recomendação .....	11
Referências .....	12

## 1.Demanda

SECRETARIA DA 2ª VARA CÍVEL DA COMARCA DE UBERLÂNDIA – MG

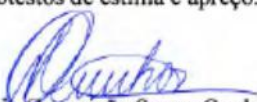
Uberlândia – MG, 21 de dezembro de 2016

Ofício nº : 489/2016  
Processo nº : 5023653-78.2016.8.13.0702 - PJe  
Partes : Ministério Público do Estado de Minas Gerais  
Unimed BH  
Assunto : Informação/solicitação

Ilmo(a) Senhor(a).

Pelo presente, extraído dos autos acima citados, requisito de V. Sa., no prazo de cinco (05) dias, informações/esclarecimentos acerca da efetividade do medicamento "PIRFENIDONA" para o tratamento da doença de "pneumonia grave com fivrose pulmonar idiopática" descrita nos documentos anexos, informando ainda, se existe outro medicamento com a mesma finalidade e que se encontre no rol das diretrizes da ANS e se o medicamento é experimental ou já possui o respectivo registro perante a ANS. Saliento que a resposta nos seja enviada para o e-mail da serventia [ula2civel@tjmg.jus.br](mailto:ula2civel@tjmg.jus.br) e da assessoria deste magistrado [donner.queiroz@tjmg.jus.br](mailto:donner.queiroz@tjmg.jus.br).

Ao ensejo, envio meus protestos de estima e apreço.  
Atenciosamente,

  
Maria Conceição Souza Cunha  
Escrivão em substituição legal  
Por ordem do MM Juiz

Ao  
NATS  
Na pessoa de seu coordenador, José Luiz dos Santos Nogueira  
Av. Professor Alfredo Balena, 110 – Bairro Santa Efigênia  
Belo Horizonte – MG  
Cep: 30.130-100

[natssaude@gmail.com](mailto:natssaude@gmail.com)

Relatórios médicos: 12/12/2016

**Pulmo care**

PNEUMOLOGIA  
MEDICINA DO SONO

Dr. Emilio Carlos Oliveira

Medicina Interna - Terapia Intensiva

CRM/MG 23460-T

A UNIMED

A Sra

[Redacted] é portadora de  
[Redacted] Fibrose pulmonar idiopática, com  
acompanhamento importante e hipoxemia  
significativa.

Necessita do uso contínuo  
de oxigênio domiciliar sob risco de  
morte ou de nova internação.

}

12/12/16

Emilio Carlos Oliveira  
Pneumologia-Medicina Interna  
CRM:23460-CPF:461121626-87

**PULMO CARE**

**PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR  
AVALIAÇÃO DE RISCO CIRÚRGICO**

**Pulmo care**

PNEUMOLOGIA  
MEDICINA DO SONO

Dr. Emilio Carlos Oliveira

Medicina Interna - Terapia Intensiva

CRM/MG 23460-T



Solicitado para a paciente acir  
a medicação pirfenidona para  
tratamento de quadro de fte  
pulmonar idiopática, sob risco  
de várias comorbidades e até o  
obito caso não consiga tal me  
dicamento.



Dr. Emilio Carlos Oliveira  
Pneumologia-Medicina Interna  
CRM:23460-CPF:461121626-8\*

12/12/16

**PULMO CARE**

**PROVAS DE FUNÇÃO PULMONAR  
AVALIAÇÃO DE RISCO CIRÚRGICO**

## 2.Contexto

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma forma específica de pneumonia intersticial idiopática crônica, fibrosante e de caráter progressivo. Ela ocorre primariamente em adultos idosos, predominantemente nas sexta e sétima décadas, além de ser restrita aos pulmões. O padrão histológico e/ ou radiológico associado à FPI é o de pneumonia intersticial usual (PIU). Uma vez confirmado o padrão histológico de PIU associado à FPI, se estabelece um prognóstico significativamente pior do que o observado em outras pneumonias intersticiais crônicas. Daí a necessidade do estabelecimento de diagnósticos acurados de FPI, o que, sem dúvida, é um processo desafiador. Pacientes com FPI exibem mediana de sobrevida de 50% em 2,9 anos, a partir do momento do diagnóstico. Contudo, diante das possibilidades variadas que a história natural da doença pode mostrar, é difícil firmar previsões prognósticas acuradas para um paciente com moléstia recém-diagnosticada.<sup>1</sup>

## 3.Pergunta estruturada

**Paciente:** paciente com fibrose pulmonar idiopática

**Intervenção:** pirfenidona

**Comparação:** cuidados suportivos (fisioterapia, oxigenoterapia)

**Desfecho:** cura da doença com aumento de sobrevida global, qualidade de vida.

## 4. Descrição da tecnologia solicitada

É um agente anti-fibrótico que inibe a transformação da síntese do fator beta de crescimento (TGF- $\beta$ ) – estimulador do colágeno diminui a matriz extracelular e bloqueia a proliferação de fibroblastos in vitro. O exato mecanismo de ação da droga ainda não está bem compreendido, entretanto, acredita-se que ajuda a bloquear o processo fibroso e inflamatório pulmonar que leva à progressão da doença.

As propriedades antifibróticas da pirfenidona vêm sendo investigadas há décadas em diferentes modelos animais. Acumulam-se evidências de que a droga inibe a deposição de colágeno e cursa com proteção da função pulmonar em roedores tratados com bleomicina por via intratraqueal.

Os mecanismos pelos quais a pirfenidona atua parecem ser pleomórficos, mas ainda não estão completamente esclarecidos. Dados experimentais indicam que a droga diminui a expressão gênica de pró-colágenos, TGF- $\beta$  e PDGF, além de inibir a produção de TNF- $\alpha$ . A droga parece ainda possuir propriedades antioxidantes.<sup>1</sup>

## 5.Revisão da literatura

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
Dynamed	"idiopathic pulmonary fibrosis"	1	1
PubMed	"idiopathic pulmonary fibrosis"[All Fields] AND ("pirfenidone"[Supplementary Concept] OR "pirfenidone"[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]	19	3
Epistemonikus	pirfenidone	1	1
Revista Prescrire	pirfenidone	3	3

### SOBRE A PIRFENIDONA

***Noble, et al. 2011 - Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials.***<sup>2</sup>

**Desenho do estudo:** ensaio clínico randomizado.

**Desfecho primário procurado:** mudança no percentual de exame complementar: capacidade vital forçada (CVF)<sup>a</sup> na semana 72.

Setecentos e setenta e nove pacientes com fibrose pulmonar leve para moderada com idade entre 40 e 80 anos, foram randomizados para receber pirfenidona 2.403 mg (801 mg via oral 3 vezes ao dia), pirfenidone 1.997 mg (399 mg via oral 3 vezes ao dia) ou placebo. O desfecho primário avaliado foi a alteração na porcentagem da capacidade vital forçada (CVF) na semana 72 de tratamento. Dois estudos multicêntricos simultâneos avaliaram Pirfenidona na fibrose pulmonar idiopática, (CAPACITY 004 e 006). A dose maior de pirfenidona diminuiu significativamente a queda na porcentagem CVF no ensaio 004 (diferença entre os grupos, 4,4%,  $p = 0,001$ ), mas não o 006 ensaio (diferença entre os grupos, 0,6%,  $P = 0,51$ ). Houve grande perda de pacientes, que saíram do estudo, o que diminui o poder do estudo. O efeito do tratamento por mais de 72 semanas na função pulmonar e no *status* da doença é desconhecido.

Não foram avaliados desfechos clínicos relevantes para os pacientes, por exemplo, mortalidade, diminuição do esforço respiratório, entre outros.

***King et al. 2014 - A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis<sup>3</sup>***  
**(ASCEND study)**

Ensaio clínico randomizado, com 555 pacientes com fibrose pulmonar idiopática leve/moderada, comparou pirfenidona administrada em três doses diferentes *versus* placebo. O estudo concluiu que altas doses de pirfenidona retardam o declínio da função pulmonar (diminuiu em  $\geq 10\%$  a CVF) e pode reduzir a mortalidade (4% vs. 7,2% com  $p=0,1$ , ou seja, sem significância estatística). Assim, o estudo foi limitado, com baixo poder estatístico para resultados clínicos: não houve diferença significativa quanto à mortalidade e à dispnéia (aumento do esforço respiratório).

---

<sup>a</sup> A capacidade pulmonar total (CPT) é a quantidade de ar nos pulmões após uma inspiração máxima. A quantidade de ar que permanece nos pulmões após a exalação máxima é o volume residual (VR). A CPT e o VR não podem ser medidos por espirometria. O volume eliminado em manobra expiratória forçada desde a CPT até o VR é a capacidade vital forçada (CVF).

***Noble et al. 2016 - Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials.***<sup>4</sup>

Uma análise *post-hoc* dos estudos ASCEND e CAPACITY (acima) demonstraram que os pacientes tratados com pirfenidona por um ano, apresentam mais de 40% menos probabilidade de atingir o limiar de 10% de queda da CVF ou óbito, comparado com o grupo placebo. A análise *post hoc (a posteriori)* aumenta possibilidade de viés no desenho do estudo (erro sistemático), ou seja, o estudo não foi planejado inicialmente para aquela finalidade o que invalida o estudo em termos de força de evidência.

A revista internacional PRESCRIRE, publicou nos últimos três anos que a pirfenidona é uma droga imunossupressora, que não melhora a qualidade de vida em pacientes portadores de fibrose pulmonar idiopática, como também não reduz a progressão da doença. Ao contrário, ela pode ocasionar efeitos adversos graves, sendo que os principais afetam o sistema cardiovascular (notadamente arritmias e doenças coronarianas) e reações alérgicas cutâneas. Em pacientes portadores desta condição, a melhor conduta deverá ser focada no melhor manejo dos sintomas. Em 2015, a PRESCRIRE divulgou uma lista de drogas a serem evitadas. Entre elas está a pirfenidone.<sup>5-7</sup>

O guideline do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, recomenda:<sup>b</sup>

- A pirfenidona como possível tratamento para alguns pacientes portadores de fibrose pulmonar.
- O paciente candidato ao tratamento deve apresentar a capacidade pulmonar forçada – CPF - (exame que avalia a função pulmonar) entre 50% e 80% do valor esperado para ele individualmente.

---

<sup>b</sup><https://www.nice.org.uk/Guidance/TA282>

Acesso em 28/07/2016



A PIRFENIDONA DEVE SER SUSPensa SE OCORRER PIORA DA DOENÇA, ISTO É, SE A CPF DIMINUIR EM TORNO DE 10% OU MAIS, DENTRO DE 12 MESES.

Conforme o Guideline da NICE o manejo no tratamento da FPI é concentrado prioritariamente em cuidados, ou seja, reabilitação pulmonar, melhores cuidados suportivos e em última instância transplante pulmonar. **Portanto, nenhuma droga isolada ou em combinação promove a cura tampouco modifica a progressão da doença (FPI).**

Foi realizada revisão sistemática<sup>8</sup> para avaliar a literatura clínica publicada sobre o papel da pirfenidona para o tratamento das fibrose pulmonar idiopática (FPI). Apesar de estudos fase III demonstrarem que a pirfenidona melhorou a capacidade vital forçada, não houve demonstração de resultados clínicos e funcionais em pacientes com FPI, como por exemplo, diminuição da mortalidade ou diminuição das taxas de exacerbação da doença. Há necessidade de ensaios clínicos adicionais para delinear melhor o seu perfil de risco-benefício.

### **SOBRE A OXIGENOTERAPIA DOMICILIAR**

Não há cobertura para esse procedimento no rol da ANS. Mas, há cobertura pelo SUS, por meio do Programa de Oxigenoterapia Domiciliar (ODP), disponível para os cidadãos de Belo Horizonte. Os critérios clínicos para a indicação de oxigenoterapia domiciliar, segundo o Ministério da Saúde, são:<sup>c</sup>

#### Oxigenoterapia prolongada

- PaO<sub>2</sub> menor ou igual a 55mmHg ou saturação de O<sub>2</sub> menor ou igual a 88%; ou
- PaO<sub>2</sub> entre 56mmHg e 59mmHg ou saturação de O<sub>2</sub> igual a 89% associado a: edema por insuficiência cardíaca, evidência de cor pulmonale ou hematócrito superior a 56%.

#### Oxigenoterapia durante o exercício:

<sup>c</sup> [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/cad\\_vol2.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/cad_vol2.pdf)

Acesso em 26/12/2016

- PaO<sub>2</sub> menor ou igual a 55mmHg ou saturação de O<sub>2</sub> menor ou igual a 88% documentada durante o exercício.

Oxigenoterapia noturna (comprovação por meio de polissonografia):

- PaO<sub>2</sub> menor ou igual a 55mmHg ou saturação de O<sub>2</sub> menor ou igual a 88% documentada durante o sono;
- Queda da saturação de O<sub>2</sub> superior a 5% com sinais e sintomas de hipoxemia (embotamento cognitivo, fadiga ou insônia).

Os critérios administrativos para Admissão ao Programa de Oxigenoterapia Domiciliar são:

- Laudo atualizado emitido por médico (SUS e/ou Serviço de Saúde de Referência vinculado ao SUS) com solicitação da ODP, comprovando a necessidade de oxigênio, discriminando a doença pulmonar de base, as comorbidades associadas, o resultado da gasometria arterial, os medicamentos (nomes e doses) em uso e a data da última internação, bem como a prescrição que inclua o fluxo de oxigênio necessário, o número de horas por dia a ser usado e o tipo de cateter ou máscara.
- Exames complementares:
  - Gasometria arterial recente, em repouso e em ar ambiente nos parâmetros especificados pela Sociedade de Pneumologia e Tisiologia; na impossibilidade de realização da gasometria, poderá ser utilizada a oximetria de pulso, se os valores se enquadrarem nos seguintes parâmetros: SpO<sub>2</sub> menor ou igual a 88% em repouso e SpO<sub>2</sub> menor ou igual a 88% após teste de esforço.
  - Hematócrito: se necessário, o exame radiológico de tórax atualizado; eletrocardiograma ou ecocardiograma atualizados que constatem (ou não) sinais de cor pulmonale crônico.
  - Documentos: apresentação da cópia do RG, CPF, Cartão SUS e comprovante de endereço do paciente (área de abrangência do SAD) e cópia do RG e do CPF do seu responsável. Termo de

compromisso e adesão ao Programa de Oxigenoterapia Domiciliar assinado pelo paciente ou responsável legal.

- A situação domiciliar compatível com as condições mínimas para a prestação do serviço, possibilitando a manutenção do equipamento, o que constitui outro critério para admissão.

## 6. Discussão

Os ensaios clínicos que tiveram o objetivo de avaliar a efetividade da pirfenidona, concluíram que o medicamento melhora apenas o resultado de um exame complementar: capacidade pulmonar forçada (CPF). Entretanto, desfechos clínicos relevantes, como melhora do esforço respiratório, mortalidade, cura, melhoria de qualidade de vida não foram demonstrados.

A revista internacional PRESCRIRE (sem conflito de interesse) relata que a pirfenidona é uma droga a ser evitada.

A paciente tem indicação clínica de oxigenoterapia prolongada. A Agência Nacional de Saúde (ANS) não obriga os planos de saúde a fornecer essa terapia a nível domiciliar. Não obstante, no SUS há o Programa de Oxigenoterapia Domiciliar, disponível para os cidadãos de Belo Horizonte.

## 7. Recomendação

### **Sobre a pirfenidona**

À luz da literatura científica o NATS não recomenda o uso da pirfenidona no tratamento da fibrose pulmonar idiopática.

### **Sobre a oxigenoterapia domiciliar**

Do ponto de vista técnico há indicação do uso de oxigenoterapia domiciliar para o caso em questão.

## Referências

1. Baddini-Martinez J, Baldi BG, Costa CH da, Jezler S, Lima MS, Rufin R. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):454-466.
2. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9779):1760-1769. doi:10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
3. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-2092. doi:10.1056/NEJMoa1402582.
4. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016;47(1):243-253. doi:10.1183/13993003.00026-2015.
5. Prescrire R. Drug to avoid. *PRESCRIRE Int*. 2014;23(150):165.
6. Prescrire R. DRUGS IN PNEUMOLOGY. *Prescrire Int*. 2015;35(376):144-151.
7. Prescrire R. TOWARDS BETTER PATIENT CARE - DRUGS TO AVOID. *Prescrire Int*. 2015;33(37):110.
8. Potts J, Yogaratnam D. Pirfenidone: a novel agent for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2013;47(3):361-367. doi:10.1345/aph.1R337.

## Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al