Nota Técnica 349646

Data de conclusão: 19/05/2025 13:32:47

Paciente

Idade: 85 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Novo Hamburgo/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 349646

CID: J67.9 - Pneumonite de hipersensibilidade devida a poeira orgânica não especificada

Diagnóstico: pneumonite de hipersensibilidade devida a poeira orgânica não especificada.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: AZATIOPRINA

Via de administração: via oral

Posologia: azatioprina 50 mg. Tomar 1 comprimido por dia (durante 6 meses).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: AZATIOPRINA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteroides e tratamento de suporte.

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: AZATIOPRINA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: AZATIOPRINA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: AZATIOPRINA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A azatioprina é um pró?fármaco rapidamente convertido em 6?mercaptopurina (6?MP) por meio da via do metabolismo das purinas; seus efeitos terapêuticos são derivados do antimetabolismo das purinas (10). Como um análogo da purina, ela inibe a produção de DNA e exerce efeitos em células com alta taxa de proliferação (ou seja, linfócitos T e B) (11). Atualmente, ela é amplamente utilizada como imunomodulador, imunossupressor e agente poupador de esteróides (12).
Não encontramos ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de azatioprina na PH.
Um estudo retrospectivo avaliou 62 pacientes com PH que fizeram uso de azatioprina. A média de idade dos pacientes era de 58,7 anos e 64,5% eram mulheres; os principais agentes implicados com o diagnóstico de PH eram exposição a pássaros (em 64,5%) e fungos (em 9,7%). Mais de 90% dos pacientes também fizeram uso de corticoides sistêmicos. Em relação ao tratamento com azatioprina, 43,5% dos pacientes necessitaram descontinuar o tratamento, mais de um quarto deles por conta de toxicidade hepática atribuída à droga. Em média, os pacientes apresentaram melhora na capacidade vital forçada após 12 meses de tratamento (77,4% ± 24,6 ao final de 12 meses contra 72,7% ± 20,4 no início do tratamento, p<0.05). Nos outros parâmetros analisados (capacidade pulmonar total e teste de caminhada de 6 minutos) não houve diferença ao longo do tempo. Ressaltamos que se trata de estudo observacional e sem grupo comparador, portanto não resta claro se os achados não poderiam ser atribuídos à cessação da exposição ao agente implicado na PH (13).
Outro estudo observacional comparou, retrospectivamente, pacientes com diagnóstico de PH submetidos a terapias imunossupressoras. Estes pacientes foram comparados com pacientes portadores de PH que não fizeram uso destas terapias. Do total de 93 pacientes tratados com imunossupressores, 41 foram tratados com prednisona em monoterapia, 24 também receberam azatioprina e 28 receberam micofenolato de mofetila. Após 4 semanas de terapia, 5 pacientes no grupo azatioprina apresentaram efeitos adversos não respiratórios e foram submetidos a troca de terapia para micofenolato de mofetila. Pacientes que fizeram uso de azatioprina eram mais jovens, tinham maior frequência de opacidades em vidro-fosco na tomografia de tórax e foram submetidos com maior frequência a biópsia pulmonar. Pacientes recebendo terapias imunossupressoras, em comparação com pacientes que não receberam nenhum imunossupressor, apresentaram maior declínio do CVF após 36 meses (?10,0% vs. ?1,3%, P=0,042). Ainda, o uso de terapia imunossupressora esteve fortemente associada à maior mortalidade após 60 meses (hazard ratio (HR) 4,95, IC95% 1,51 a 16,20; P<0,01). Não houve diferença na mortalidade livre de transplante entre pacientes recebendo cada uma das terapias (14).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
AZATIOPRINA	50 MG COM REV8 CX BL AL PLAS TRANS X 50		R$ 158,42	R$ 1.267,36

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em julho de 2024 e com os dados da prescrição médica, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento, considerando a alternativa mais econômica disponível.
Não encontramos análise de custo-efetividade do uso de azatioprina no tratamento da PH ou de outras fibroses pulmonares. Tampouco encontramos parecer de agências internacionais, como NICE e CADTH.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: indeterminado, uma vez que as evidências disponíveis tem baixa qualidade metodológica.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: AZATIOPRINA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Não foram encontradas evidências científicas de benefício do uso de azatioprina em pacientes com pneumonite por hipersensibilidade. Não há ensaios clínicos avaliando o uso no caso específico do caso em tela; estudos observacionais não demonstraram benefício consistente e há potencial malefício em termos de aumento de mortalidade com o uso de terapias imunossupressoras.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Epidemiology, causes, and pathogenesis. UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-epidemiology-causes-and-pathogenesis

2. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Clinical manifestations and diagnosis. 2022. UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-

alveolitis-clinical-manifestations-and-diagnosis

3. Cool C. Idiopathic interstitial pneumonias: Classification and pathology. UpToDate, 25 Feb 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-interstitial-pneumonias-classification-and-pathology

4. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. Mar 2017;55(2):94–103

5. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-idiopathic-pulmonary-fibrosis

6. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Esilato de nintedanibe para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática; 26 de dezembro de 2018. Relatório nº 419.

7. Sgalla G, Biffi A, Richeldi L. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, epidemiology and natural history. Respirol Carlton Vic. abril de 2016;21(3):427–37

8. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, Ahmad S, Kaldjob JM, BattleE, du Bois RM. Long-term Course and Prognosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the New Millennium. Chest, 2011;140(1), 221–229. doi:10.1378/chest.10-2572 .

9. King TE. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis): Treatment, prognosis, and prevention. 2023. UpToDate [Internet]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/hypersensitivity-pneumonitis-extrinsic-allergic-alveolitis-treatment-prognosis-and-prevention.

10. 4. Schram ME, Borgonjen RJ, Bik CMJM, van der Schroeff JG, van Everdingen JJE, Spuls PI. Off-label use of azathioprine in dermatology: a systematic review. Arch Dermatol. 2011;147:474–488. doi: 10.1001/archdermatol.2011.79. Cited: in: : PMID: 21482898.

11. 5. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, Chamlin SL, Cooper KD, Feldman SR, Hanifin JM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2014;71:327–349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030. Cited: in: : PMID: 24813298.

12. 6. Chavez?Alvarez S, Herz?Ruelas M, Villarreal?Martinez A, Ocampo?Candiani J, Garza?Garza R, Gomez?Flores M. Azatioprina: usos em dermatologia. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2020;95:731-6.

13. Terras Alexandre A, Martins N, Raimundo S, Melo N, Catetano Mota P, Novais E Bastos H, Pereira JM, Cunha R, Guimarães S, Souto Moura C, Morais A. Impact of Azathioprine use in chronic hypersensitivity pneumonitis patients. Pulm Pharmacol Ther.

2020 Feb;60:101878. doi: 10.1016/j.pupt.2019.101878. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31862300.

14. Adegunsoye A, Oldham JM, Fernández Pérez ER, Hamblin M, Patel N, Tener M, Bhanot D, Robinson L, Bullick S, Chen L, Hsu S, Churpek M, Hedeker D, Montner S, Chung JH, Husain AN, Noth I, Strek ME, Vij R. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. ERJ Open Res. 2017 Aug 17;3(3):00016-2017. doi: 10.1183/23120541.00016-2017. PMID: 28845429; PMCID: PMC5570511

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaudeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portadora de pneumonite de hipersensibilidade. Conforme laudo médico, a paciente apresentou ótima resposta a corticoterapia e não foi aventado uso de micofenolato por receio de possíveis eventos adversos com este medicamento. Atualmente, apresenta eventos adversos secundários a uso prolongado de corticoides, como fáscies cushingoide e anasarca, cursando inclusive com derrame pleural requerendo internação. Neste contexto, pleiteia azatioprina.
A pneumonia de hipersensibilidade (PH) consiste em uma reação imunológica a um agente inalado. Diversos agentes estão envolvidos, como resíduos da manufatura têxtil e do plástico, poeira orgânica presente na agricultura (em particular em regiões de alta umidade relativa do ar) e na construção civil, e até mesmo alguns microorganismos, como Mycobacterium avium e fungos do gênero Aspergillus sp (1). Uma das manifestações da PH é um quadro de fibrose pulmonar sem achados que indiquem diagnóstico alternativo (como sarcoidose, doenças reumatológicas e exposição a drogas) e com história compatível de exposição a agentes usualmente implicados no desenvolvimento da PH (2).
A fibrose pulmonar é definida como uma cronificação da pneumonia intersticial fibrosante progressiva, que pode ser definida como idiopática quando não são identificadas causas secundárias. É caracterizada pela tosse não produtiva ao longo de vários meses e piora progressiva da falta de ar (dispneia) e função pulmonar, podendo levar a óbito por insuficiência respiratória. Tanto incidência quanto prevalência são maiores em homens e aumentam com a idade, sendo rara em pessoas com menos de 50 anos. Entre os fatores de risco destacam-se tabagismo e exposição a metais, madeira e outros tipos de poeira orgânica (3-5). O diagnóstico pode ser realizado na ausência de biópsia pulmonar quando há apresentação clínica compatível (início insidioso de dispneia em pacientes acima de 60 anos) associados a padrão tomográfico compatível, sendo excluídas causas de fibrose pulmonar, como exposição ambiental ao asbesto, medicamentos associados a fibrose pulmonar ou presença de doenças reumatológicas que podem cursar com envolvimento pulmonar. Em casos em que há suspeita de diagnóstico alternativo, pode-se lançar mão da biópsia pulmonar. A histopatologia sugestiva de FPI envolve focos de fibroblastos e áreas de fibrose em padrão de faveolamento alternando com parênquima pulmonar normal (5). Sua severidade é determinada pela capacidade vital forçada (CVF), aferida por espirometria, sendo considerada leve quando esta é maior ou igual a 70% do valor predito e severa se CVF inferior a 50% do predito. Seu prognóstico é comparável a algumas neoplasias tendo mediana de sobrevida de 2 a 3 anos, variando de 55,6 meses para

pacientes com doença leve a 27,5 meses em caso de doença severa (6,7). À medida que a doença progride, o paciente vai apresentando um declínio da CVF, que se correlaciona com a piora clínica (8). Pacientes que apresentam o fenótipo de fibrose pulmonar progressiva, como o caso em tela, irão apresentar progressão de maneira significativa da fibrose pulmonar, apesar dos tratamentos antiinflamatórios e imunossupressores (8).

O tratamento da PH consiste em evitar exposição ao alérgeno implicado, uso de glicocorticoides, tratamento de suporte com foco no alívio de sintomas e transplante de pulmão (9).