

Nota Técnica 3602

Data de conclusão: 27/05/2020 16:19:26

Paciente

Idade: 17 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 3602

CID: B44.0 - Aspergilose pulmonar invasiva

Diagnóstico: Leucemia Linfoide Aguda de Risco Intermediário e Aspergilose pulmonar invasiva

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Tomografia computadorizada (TC) de tórax.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: Voriconazol

Via de administração: ORAL

Posologia: Voriconazol 200mg, 60cps/mês. Tomar 200 mg, via oral, de 12 em 12 horas, uso contínuo.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Voriconazol

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: N/A

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Voriconazol

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 2.811,47

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Voriconazol

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Voriconazol

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O voriconazol é um derivado triazólico de segunda geração e está disponível em formulações orais e intravenosas. Os triazólicos exercem seus efeitos antifúngicos inibindo o citocromo P450, bloqueando a conversão de lanosterol em ergosterol. Isso resulta na inibição do crescimento e replicação de células fúngicas. Os azóis também podem causar inibição de várias enzimas humanas dependentes do citocromo, levando a eventos adversos clinicamente relevantes e potencial interação medicamentosa [\(2\)](#).

Um ensaio clínico randomizado avaliou o tratamento de aspergilose com voriconazol em comparação com anfotericina B desoxicolato. Neste estudo, não havia cegamento e 144 pacientes foram randomizados para receber voriconazol (tratamento de indução endovenoso, seguido de tratamento de manutenção com 200 mg duas vezes por dia, via oral), com outros 133 anfotericina B endovenosa seguida de tratamento de manutenção com algum antifúngico que não fosse voriconazol. A duração do estudo foi de 12 semanas e foi desenhado para avaliar a não inferioridade do voriconazol em relação a anfotericina. A taxa de sucesso com o tratamento foi maior no grupo voriconazol (52,8%) quando comparado com o grupo anfotericina (31,6%), com diferença absoluta de 21,2 pontos percentuais (IC95% 10,4 a 32,9), o que permite calcular um número necessário para tratar (NNT) de 5. Além disso, a taxa de sobrevivência em 12 semanas também foi maior no grupo voriconazol: 70,8 vs. 57,9% (HR 0,59 IC95% 0,40 a 0,88), com NNT de 8. Os pacientes que usaram voriconazol apresentaram uma taxa menor de efeitos adversos graves [\(3\)](#).

A evidência para profilaxia secundária de aspergilose invasiva é mais frágil e não encontramos ensaios clínicos controlados, apenas estudos de séries de pacientes. Liu e colaboradores acompanharam 136 pacientes com história de aspergilose invasiva que foram submetidos a transplante de medula óssea [\(4\)](#). Como prevenção secundária da infecção fúngica, itraconazol foi utilizado por 24 pacientes, voriconazol por 74, caspofungina por 32 e anfotericina B lipossomal por 6. Não houve diferença na incidência de infecção fúngica invasiva entre os grupos e nenhum dos pacientes descontinuou o tratamento devido a efeitos adversos. Cordonnier e colaboradores também reportaram um acompanhamento de 45 pacientes com transplante de medula óssea e história de infecção fúngica invasiva em uso de voriconazol como prevenção secundária [\(5\)](#). A incidência cumulativa em um ano de infecção fúngica invasiva foi de 6,7% e apenas dois pacientes suspenderam o uso devido a efeitos adversos. Depois destes trabalhos, diversos outros estudos de coorte demonstraram resultados semelhantes, com aumento da sobrevivência em cerca de 15% nos pacientes em uso de voriconazol em comparação com outras terapias antifúngicas. Por conta disso, o voriconazol passou a ser o medicamento de primeira escolha para o tratamento dessa infecção [\(6\)](#).

Os eventos adversos durante a terapia com voriconazol incluem anormalidades nos testes de função hepática (15% dos pacientes), toxicidades gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia) e erupções cutâneas. Outros eventos adversos menos comuns incluem alucinações, anormalidades visuais e fluorose ou malignidade cutânea com administração a longo prazo.

O tratamento com voriconazol requer uma fase de indução (geralmente feita por via endovenosa) e uma fase de manutenção. A parte autora já realizou o tratamento de indução durante a internação hospitalar e agora está solicitando o medicamento para o tratamento de manutenção domiciliar.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver item anterior.

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

Conclusão

Tecnologia: Voriconazol

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: O paciente em questão apresenta imunossupressão por estar em tratamento de LLA com quimioterapia sistêmica e durante este tratamento apresentou como complicação infecção fúngica invasiva, mais provavelmente aspergilose. O uso de voriconazol neste contexto já demonstrou ser superior a anfotericina em um estudo de boa qualidade metodológica, sendo o tratamento de escolha atualmente. O paciente em questão já fez esse tratamento internado e pleiteia a manutenção do mesmo para completar o esquema terapêutico.

Frente às evidências científicas e também ao fato de o paciente já ter iniciado o tratamento na internação hospitalar (com apresentação inclusive mais cara do que a via oral), o fornecimento do voriconazol no contexto solicitado se justifica, não só pelo benefício clínico, mas também para completar o tratamento já iniciado e financiado pelo SUS.

Por se tratar de infecção ativa controlada com a parte autora pleiteando por terapia profilática e por constar no processo que o recebimento do medicamento pleiteado pode ser um condicionante da alta hospitalar, recomenda-se que o mesmo seja iniciado dentro do período mais breve possível. O tempo de uso do voriconazol ainda não está definido, uma vez que depende da resposta ao tratamento da doença de base do paciente (LLA) e de outras variáveis relacionadas ao paciente e ao tratamento. Dessa forma, sugere-se que a necessidade da continuidade do fornecimento do medicamento seja reavaliada periodicamente, com intervalo de 90 dias.

Há evidências científicas? Sim

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

Justificativa: Com risco potencial de vida

Referências bibliográficas:

1. [Silva RF e. Capítulo 8 - Infecções fúngicas em imunocomprometidos. J Bras Pneumol. 2010;36\(1\):142–7.](#)
2. [Invasive Aspergillosis: Current Strategies for Diagnosis and Management. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar 1;30\(1\):125–42.](#)
3. [Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002 Aug 8;347\(6\):408–15.](#)
4. [Liu Q, Lin R, Sun J, Xiao Y, Nie D, Zhang Y, et al. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Aug;20\(8\):1198–203.](#)
5. [Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients:](#)

[results of the VOSIFI study. Haematologica. 2010 Oct;95\(10\):1762–8.](#)

6. [Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63\(4\):e1–60.](#)

NatJus Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora tem diagnóstico de Leucemia Linfóide Aguda (LLA) de risco intermediário desde janeiro de 2020, de acordo com laudo médico apresentado. Está em tratamento com quimioterapia sistêmica desde então. Estava em vigência deste tratamento, quando apresentou infecção fúngica invasiva. Este diagnóstico foi feito de maneira presumida, por achados em tomografia de tórax e quadro clínico sugestivos. Para tratamento dessa infecção, utilizou anfotericina e voriconazol durante internação hospitalar. Agora está sendo pleiteado o medicamento voriconazol para tratamento de manutenção com objetivo de prevenção de novos episódios de infecção fúngica (profilaxia secundária), uma vez que o paciente continuará em tratamento para LLA com consequente neutropenia e diminuição da imunidade.

As pneumonias causadas por fungos, pela sua incidência e morbidade, são uma das infecções mais graves no paciente imunodeprimido, chegando a ser responsável por até 30% das mortes em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO). Habitualmente, a localização pulmonar é fruto de uma disseminação sistêmica do fungo. O uso em larga escala de antibióticos e os períodos prolongados de granulocitopenia, além da corticoterapia, são fatores extremamente importantes na ocorrência da infecção fúngica. O agente causal mais frequente é o do gênero *Aspergillus*, que provoca a aspergilose (1).

A aspergilose invasiva é a infecção fúngica mais frequente entre os imunodeprimidos neutropênicos. Os sintomas mais frequentes são tosse e dispnéia, podendo também haver dor pleurítica ou mesmo hemoptise. Na fase inicial, a imagem mais característica vista em tomografia é o sinal do halo, uma área de baixa atenuação em volta do nódulo e que representa edema ou hemorragia. Em estádios mais tardios, a tomografia pode mostrar áreas de sequestro necrótico do tecido pulmonar, que se separa do parênquima que o rodeia, resultando no sinal do crescente aéreo (1, 2). Infelizmente, a identificação do fungo em exames micológicos não costuma passar de 30% dos casos (2), ficando o diagnóstico apoiado no quadro clínico sugestivo e em achados radiológicos, como no caso em tela.

O tratamento é feito com medicamentos antifúngicos em uma terapia inicial com dose mais elevada (terapia de indução), seguida de uma terapia supressiva (de manutenção). Apesar do tratamento, a mortalidade das infecções fúngicas invasivas é alta. O maior determinante da sobrevida, no entanto, é a resolução da neutropenia; ou seja, a recuperação medular constitui-se em um fator primordial no combate ao fungo, o que evita o desenvolvimento de complicações fatais (1, 2).