

À Prefeitura da Estância Turística de Avaré/SP.

Ref.: Pedido de Esclarecimento – Pregão Eletrônico n. 208/2023 – *Esilato de Nintedanibe*

A PORTAL LTDA., pessoa jurídica de direito privado regularmente inscrita no CNPJ sob o n. 05.005.873/0001-00, com sede na Rua Domingos Simões, 22 Vila Suzana – Portal do Morumbi, vem, respeitosamente à presença de Vossa Senhoria, tendo em vista que o Edital acima especificado informa que a aquisição de 743 comprimidos do medicamento *NINTEDANIBE, ESILATO 150MG*

– *COMPRIMIDOS* destina-se ao atendimento de ordem judicial, bem como o fato de que o instrumento convocatório não especifica as ordens judiciais que busca atender, com seus respectivos quantitativos e destinação, apresentar o presente **PEDIDO DE ESCLARECIMENTOS**, nos termos a seguir:

Considerando que:

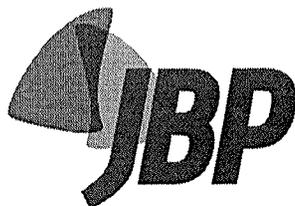
- i. O medicamento *esilato de nintedanibe* está em domínio público, considerando que a patente PI0014735-4, que protegia referida molécula, expirou em 2020.
2635 06/07/2021 16:33 Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 09/10/09, observadas as condições legais. Patente concedida conforme ADI 5.529/DF, que determina a alteração do prazo de concessão
(<https://busca.inpi.gov.br/pePl/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=600651&SearchParameter=PI0014735-4%20%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>)
- ii. A patente atualmente detida pela Boehringer – segundo uso – restringe-se exclusivamente ao tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática, não havendo qualquer restrição à fabricação ou comercialização do *esilato de nintedanibe* da SUN para todas as demais doenças, por expressa determinação do Superior Tribunal de Justiça ([anexo](#)).
- iii. Conforme estudos recentes ([anexo](#)), restou comprovada a existência de mais de 300 (trezentas) Doenças Pulmonares Intersticiais, bem como que a Fibrose Pulmonar Idiopática constitui apenas 14% das Doenças Pulmonares Fibrosantes.
- iv. Há a ocorrência de decisões proferidas pelo Poder Judiciário, seja na esfera Estadual, seja na esfera Federal, que determinaram à Administração Pública a aquisição do medicamento *esilato de nintedanibe*, não se referiam ao tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática.
- v. Toda e qualquer limitação da comercialização do *esilato de nintedanibe* para as demais doenças tratáveis por referido fármaco consiste em franco ataque ao Princípio da Competitividade, bem como à Livre-Concorrência; princípios estes estabelecidos pela Lei de Licitações e com fundamento em princípios constitucionais.

Questiona-se:

- a) Levando em conta os esclarecimentos acima, bem como os limites que recobrem a patente unicamente de segundo uso sustentada pela Boehringer, em contraponto à expressa autorização pelo STJ para a comercialização do *esilato de nintedanibe* da SUN para todas as demais doenças e, por fim, a constatação de que há demandas judiciais que determinam a aquisição da molécula para tratamento diverso:
 1. Todo o quantitativo licitado é voltado para o atendimento de ordens judiciais? Se não, qual a quantidade não destinada ao atendimento de processos judiciais?
 2. Quais são as ações judiciais – e respectivos números de processo – que serão atendidas pelo Edital em questão?
 3. As ordens judiciais dizem respeito ao fornecimento do medicamento para tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática? Se sim, todas elas?
 4. Se for o caso, quais ordens judiciais destinam-se a tratamento diverso da Fibrose Pulmonar Idiopática?
 5. Como se dará a aquisição, por este r. Órgão, do quantitativo necessário ao tratamento das demais enfermidades (por exemplo: pneumonite de hipersensibilidade crônica; DPI não classificada; doenças do tecido conjuntivo; etc) não abrangidas pela patente de segundo uso, considerando serem aquelas a grande maioria?

Por fim, sugere-se a este r. Órgão que, na impossibilidade de se proceder com os esclarecimentos acima requeridos, seja providenciada a reexpedição do Edital, ainda que para o Registro de Preços, de forma a segregar de maneira clara e específica, a aquisição do *esilato de nintedanibe* voltada exclusivamente ao tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática, e a aquisição do medicamento destinada ao tratamento de todas as outras enfermidades que possam ser a ele submetidas.

Sendo o que cumpria para o momento, no aguardo de breve retorno deste r. Órgão, reiteramos nossos protestos de estima e consideração.



Doença pulmonar intersticial fibrosante progressiva

Carlos A C Pereira¹, Soraya Cordero², Ana Carolina Resende²

1. Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.
2. Programa de Pós-Graduação em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 15 maio 2023.

Aprovado: 24 junho 2023.

Trabalho realizado no Programa de Assistência e Pesquisa em Doenças Pulmonares Intersticiais, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

RESUMO

Muitas doenças pulmonares intersticiais (DPI) compartilham mecanismos que resultam em um fenótipo fibrosante progressivo. No Brasil, as doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas (DPI-FP) mais comuns são a pneumonite de hipersensibilidade crônica, a fibrose pulmonar idiopática, a DPI não classificada e as doenças do tecido conjuntivo. A DPI-FP é observada em aproximadamente 30% dos pacientes com DPI. Como a DPI-FP é caracterizada pela progressão da doença após o início do tratamento adequado, é fundamental diagnosticar a doença que resulta em fibrose. Diferentes critérios foram propostos para definir doença progressiva, incluindo piora dos sintomas respiratórios, declínio da função pulmonar e evidências radiológicas de progressão da doença. Embora o tempo decorrido entre o diagnóstico e a progressão varie, a progressão pode ocorrer a qualquer momento após o diagnóstico. Vários fatores indicam risco aumentado de progressão e morte. Nos últimos anos, antifibróticos usados em pacientes com fibrose pulmonar idiopática foram testados em pacientes com DPI-FP. Os efeitos do nintedanibe e placebo foram comparados em pacientes com DPI-FP, com diferença média de 107,0 mL/ano a favor do nintedanibe. A *Food and Drug Administration* (EUA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovaram o uso do nintedanibe em tais pacientes com base nesse achado. A pirfenidona foi avaliada em pacientes com DPI não classificada e em pacientes com outras DPI, e os resultados foram semelhantes aos do nintedanibe. Mais estudos são necessários para identificar marcadores de risco aumentado de progressão em pacientes com DPI e determinar a probabilidade de resposta ao tratamento com medicamentos-padrão ou novos.

Descritores: Alveolite alérgica extrínseca; Fibrose pulmonar idiopática; Doenças pulmonares intersticiais; Doenças do tecido conjuntivo.

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) formam um grupo variado de doenças definidas por inflamação do parênquima pulmonar e fibrose. Apenas cerca de 30% dos casos de DPI têm causa conhecida. Embora a fibrose pulmonar idiopática (FPI) seja a mais comum das DPI idiopáticas, a proporção de pacientes com FPI é modesta: aproximadamente 20% em centros de referência.⁽¹⁾ Um estudo de coorte multicêntrico grande realizado no Brasil mostrou que a DPI relacionada com doença do tecido conjuntivo (DTC) é a causa mais comum, em 27% dos pacientes, seguida de perto pela pneumonite de hipersensibilidade (PH), em 23%, FPI, em 14%, e DPI não classificada, em 10%.⁽²⁾ Estes resultados diferem daqueles relatados em outros países.⁽²⁾

DTC, pneumonite de hipersensibilidade crônica (PHC), DPI não classificada, FPI, pneumonia intersticial não específica (PINE), sarcoidose, pneumonia em organização e DPI por exposição ocupacional são exemplos de DPI que podem progredir. Em um estudo seminal,⁽³⁾ essas doenças foram inicialmente agrupadas sob o termo "doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas" (DPI-FP). Recentemente, propôs-se que se use o termo

"fibrose pulmonar progressiva" para se referir a esse grupo de doenças.⁽⁴⁾

Como a DPI-FP é caracterizada pela progressão da doença após o início do tratamento adequado, é fundamental diagnosticar a doença que resulta em fibrose pulmonar.⁽⁵⁾ No caso da DPI relacionada com DTC, isso inclui o uso de um ou mais ciclos de imunossuppressores e, no caso da PH, a remoção do antígeno agressor. Diferenciar FPI de DPI não FPI é particularmente importante porque o prognóstico da FPI é pior do que o de outras DPI e por causa dos diferentes tipos de farmacoterapia. Embora a FPI seja a DPI fibrótica idiopática mais comum, a fibrose nas DPI não FPI é frequentemente precedida de inflamação ou a ela associada. Um estudo seminal mostrou que o tratamento da FPI com corticosteroides e imunossuppressores resulta em piores desfechos.⁽⁶⁾ Não obstante a grande heterogeneidade, os subtipos de DPI compartilham características morfológicas e processos patogênicos, dando origem ao conceito de um fenótipo fibrosante progressivo, que pode ser aplicado a uma ampla gama de DPI fibróticas.⁽⁷⁾

PREVALÊNCIA

A prevalência de DPI-FP é difícil de estabelecer; entretanto, prevê-se que 30% dos pacientes com DPI

Endereço para correspondência:

Carlos A C Pereira. Rua Inhambu 917, apto. 12, CEP 04520-013, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 5543-9492 ou 55 11 5543-8070. E-mail: pereirac@uol.com.br
Apoio financeiro: Nenhum.



irão apresentar doença mais avançada, não obstante o tratamento.⁽⁶⁾ A dificuldade em determinar a prevalência exata da DPI-FP provavelmente se deve à raridade da doença, ao fato de que não existe uma definição amplamente aceita, ao amplo espectro de doenças e à dificuldade em estabelecer o diagnóstico.^(9,10) É preciso definir melhor os parâmetros clínicos relacionados com maior probabilidade de progressão da doença.

CRITÉRIOS DE PROGRESSÃO

Os critérios atualmente recomendados para avaliar a DPI-FP são apresentados nos Quadros 1 e 2.^(3,4) Ressalta-se que os critérios de progressão propostos em um dos estudos supracitados⁽³⁾ são aplicados após 24 meses de observação, e os propostos no outro estudo⁽⁴⁾ são aplicados após 12 meses de observação.^(3,4) No entanto, a progressão da DPI deve ser verificada regularmente durante o período de monitoramento porque pode ocorrer mais tarde, e o resultado disso é que certos marcadores de progressão tardia são ignorados.^(11,12)

A dispneia é o fator que mais influencia a qualidade de vida dos pacientes com DPI. Em ensaios nos quais se examina a FPI, a dispneia desempenha um papel significativo e independente na previsão da sobrevida. É fundamental lembrar, entretanto, que a dispneia aos esforços e a menor tolerância ao exercício são multifatoriais em pacientes com DPI, e suas associações com variáveis funcionais não são diretas.⁽¹³⁾ Quando a DPI-FP associa-se a doenças sistêmicas, uma diminuição da capacidade de exercício poderia indicar problemas musculares ou articulares, anemia, doença vascular pulmonar ou insuficiência ventricular esquerda.

Vários desfechos diferentes têm sido usados para estimar a progressão da doença, embora hospitalizações por exacerbações e início de oxigenoterapia tenham o

maior impacto.⁽¹³⁾ Não existe no momento uma definição única e comumente aceita de exacerbação aguda para todas as DPI com padrão fibrótico progressivo. Para a FPI, foram propostos critérios específicos de exacerbação.⁽¹⁴⁾ A definição de exacerbação aguda é uma piora súbita e grave da função respiratória, com aumento da dispneia e hipoxemia e novas opacidades em vidro fosco na TCAR.⁽¹⁴⁾ As exacerbações agudas da FPI podem ser idiopáticas ou causadas por infecção ou aspiração, mas associam-se a considerável morbidade e morte.⁽¹⁵⁾

Alguns indivíduos com DPI relacionada com doença reumática apresentam exacerbações agudas, caracterizadas por rápida progressão da DPI, mortalidade considerável durante ou logo após a exacerbação e uma taxa de sobrevida em 1 ano muito baixa.⁽¹⁶⁾ Em um estudo, 18 de 101 pacientes com PH comprovada por biópsia apresentaram exacerbações agudas.⁽¹⁷⁾ DL_{co} reduzida e padrão radiológico de pneumonia intersticial usual (PIU) foram considerados fatores de risco de exacerbação aguda.⁽¹⁷⁾ A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 44,4%.⁽¹⁷⁾ A mediana da sobrevida a partir do diagnóstico foi significativamente menor nos pacientes com exacerbações agudas do que naqueles sem exacerbações agudas (26,0 meses vs. 55,0 meses; p = 0,008).⁽¹⁷⁾ Dispneia grave, padrão histológico ou radiológico de PIU, baixa oxigenação, baixa CVF e baixa DL_{co} basal foram todos considerados fatores de risco de exacerbações agudas em pacientes com DPI.⁽¹⁷⁾

As exacerbações agudas, por outro lado, têm definição própria e não constituem uma forma de caracterizar a progressão da fibrose.⁽⁴⁾ Na prática, porém, os médicos devem reavaliar os pacientes após as exacerbações e usar essas avaliações para determinar se houve progressão.

A dessaturação durante o esforço e/ou em repouso é uma característica significativa da DPI fibrótica,

Quadro 1. Critérios de avaliação de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas.^a

Declínio ≥ 10% do previsto na CVF nos últimos 24 meses
Declínio ≥ 5% a < 10% do previsto na CVF nos últimos 24 meses com um ou dois dos seguintes:
a. Piora progressiva dos sintomas
b. Aumento da extensão da fibrose na TCAR
Piora progressiva dos sintomas e aumento da extensão da fibrose na TCAR

^aBaseado em Flaherty et al.⁽³⁾

Quadro 2. Critérios de avaliação de doenças pulmonares intersticiais fibrosantes progressivas.^a

A FPP é definida pela ocorrência de pelo menos dois dos três critérios a seguir no último ano, sem nenhuma outra explicação:

1. Piora dos sintomas respiratórios
2. Evidências fisiológicas de progressão da doença (qualquer uma das seguintes):
 - Declínio da CVF ≥ 5% do previsto em 1 ano de acompanhamento
 - Declínio da DL_{co} (corrigida pela hemoglobina) ≥ 10% do previsto em 1 ano de acompanhamento
3. Evidências radiológicas de progressão da doença (uma ou mais das seguintes):
 - Aumento da extensão ou gravidade das bronquiectasias e bronquiolectasias de tração
 - Nova opacidade em vidro fosco com bronquiectasias de tração
 - Nova reticulação fina
 - Aumento da extensão da alteração reticular ou alteração reticular mais grosseira
 - Faveolamento novo ou aumentado
 - Aumento da perda de volume lobar

FPP: fibrose pulmonar progressiva. ^aBaseado em Raghu et al.⁽⁴⁾

indicando desfechos ruins, tais como hipertensão pulmonar e diminuição da atividade física diária. Quando os pacientes com DPI necessitam de oxigenoterapia de longa duração para aliviar a dispneia e hipoxemia, isso significa que a função pulmonar desses pacientes ficou ainda mais gravemente comprometida, e o prognóstico é sombrio.^(13,18) Em uma pesquisa mundial,⁽¹⁶⁾ 139 (17%) de 826 indivíduos com DPI diversas normóxicos ou com hipoxemia de esforço isolada no início do estudo desenvolveram hipoxemia de repouso. A mediana da sobrevida livre de transplante após o início da hipoxemia de repouso foi de 8,2 meses (IIQ: 3,2-17,8 meses).⁽¹⁸⁾

Como a correlação entre as trajetórias funcionais e os achados da TCAR em pacientes com DPI-FP nem sempre é direta, as técnicas de imagem geralmente não são invasivas e podem fornecer informações sobre o diagnóstico e prognóstico, sendo as imagens seriadas usadas para a avaliação de acompanhamento, bem como para avaliar complicações e a progressão da doença, em conjunto com os dados clínicos e funcionais. Um fenótipo fibrosante gradual com piora dos parâmetros clínicos, mas achados de TCAR aparentemente estáveis (ou vice-versa), portanto, é possível.

Como todo o tórax deve ser examinado subjetivamente, as abordagens de imagem dependem significativamente da análise visual e são limitadas pelo uso de avaliação qualitativa, sendo difícil identificar pequenas alterações em imagens seriadas.⁽¹⁹⁾ Embora a avaliação quantitativa computadorizada por TCAR seja um método mais objetivo e reproduzível de medir a progressão do que a avaliação visual, ela não é amplamente usada e deve ser verificada e padronizada para que possa ser amplamente empregada no mundo real.⁽²⁰⁾

Ainda não se sabe com certeza qual é o melhor intervalo para repetir a TCAR para avaliar a progressão da doença. Evidências limitadas sugerem que a TCAR de tórax deve ser repetida dentro de 12 a 24 meses em pacientes com esclerose sistêmica e função pulmonar estável, quando é possível que seja valiosa para o diagnóstico precoce de progressão e possa influenciar o desfecho. Esse intervalo deve ser mais curto (3-4 meses) em casos de doenças com alto risco de progressão mais rápida (fibrose familiar causada por mutações nos telômeros, por exemplo) ou com alterações nos sintomas e nos testes de função pulmonar.

Embora possa ser fácil identificar a progressão da doença na TCAR em algumas situações, nem sempre é evidente se houve progressão da fibrose. Isso é especialmente verdadeiro no contexto da PH, em que a TCAR de controle consegue mostrar progressão da opacidade em vidro fosco sem bronquiolectasias de tração, mas não consegue determinar se essa opacidade em vidro fosco representa "fibrose fina" progressiva ou um infiltrado intersticial não fibrótico inflamatório.⁽²¹⁾

A deterioração da função pulmonar é fundamental para caracterizar a DPI-FP e é mais comumente avaliada por meio da CVF e da DL_{co}. Em virtude de sua relação bem estabelecida com o prognóstico, as alterações da CVF são o parâmetro fisiológico mais comumente

usado para monitorar pacientes com FPI. Como essa mudança varia de acordo com o critério de interesse e é fortemente influenciada pelo diagnóstico de DPI, não está claro quais critérios de DPI-FP propostos identificam aqueles com a maior probabilidade de apresentar redução subsequente da CVF.⁽²²⁾

O declínio da CVF pode ser calculado de três maneiras: uma alteração absoluta (um declínio de menos de 100 mL em um ensaio com medicamento vs. placebo, por exemplo); um declínio relativo de 10% (de 60% do previsto para 54% do previsto, por exemplo; $60\% - 54\% \times 100/60\% = 10\%$); e um declínio absoluto de 10% (de 60% do previsto para 50% do previsto, por exemplo). No critério de declínio proposto, "declínio relativo" refere-se a um valor percentual em relação ao valor original, ao passo que "variação de declínio absoluto" refere-se ao valor previsto.^(3,4)

Já se propôs o uso de variações absolutas (relativas aos valores previstos) de 10% e 5% como indicadores de declínio.^(3,4) Essas medidas são mais simples de calcular; entretanto, uma redução relativa de 10% na CVF pode ser preferível a um declínio absoluto de 10% para medir a progressão da doença, porque a sensibilidade é maior.^(23,24) Quando os sintomas ou as alterações nos exames de imagem pioram, pequenas alterações na CVF, tais como uma queda de 5-10% no valor previsto, devem ser consideradas.^(4,5)

A diminuição da DL_{co} (ajustada pela hemoglobina) é um preditor considerável de mortalidade em pacientes com doenças pulmonares fibróticas.^(3,5) Pesquisas anteriores mostraram que uma diminuição de 15% na DL_{co} em relação ao valor inicial é clinicamente significativa.⁽²⁵⁾ No entanto, uma redução absoluta de mais de 10% foi contemplada em um consenso recente.⁽⁴⁾ São necessários estudos nos quais se comparem essas duas técnicas para prever a progressão da doença.

Antes de atribuir qualquer diminuição da DL_{co} à fibrose progressiva, é preciso descartar outros motivos. Quando o único outro indicador que está mudando é a gravidade dos sintomas, a doença vascular pulmonar deve ser investigada porque pode levar a uma redução isolada da DL_{co}, sem alteração do grau de fibrose pulmonar.⁽²⁶⁾ Outros achados, tais como o aumento da fibrose na TCAR e diminuição da CVF, geralmente são necessários para descartar a possibilidade de que a diminuição da DL_{co} se deva à progressão da doença.⁽⁴⁾ De qualquer forma, a diminuição da DL_{co} indica que o prognóstico é ruim.

Elementos de risco

Vários dados obtidos durante a primeira avaliação de pacientes com DPI fibrótica indicam maior chance de progressão (Quadro 3).^(8,26,27,42) Na esclerose sistêmica, alguns fatores específicos apresentam relação com maior progressão da DPI e prognóstico ruim: tabagismo, cor da pele preta, envolvimento cutâneo difuso, miopatia concomitante e autoanticorpos tais como antitopoisomerase I/anti-Th/To e anticorpos ribonucleoproteicos anti-U11/U12.^(35,38,40,43)

Quadro 3. Principais fatores de risco de progressão da doença pulmonar intersticial.^a

- Idade avançada
- Sexo masculino
- Histórico familiar (telômeros curtos)
- Hipocratismo digital
- Necessidade de oxigenoterapia
- Fibrose com extensão > 20% na TCAR
- Bronquiectasias de tração extensas na TCAR
- CVF < 50-65% do previsto
- DL_{CO} < 50% do previsto
- SpO₂ < 85% durante o exercício
- Antígenos não identificados ou não evitados na PHC
- Hipertensão pulmonar

PHC: pneumonite de hipersensibilidade crônica.
^aBaseado em Valenzuela & Cottini⁽⁴⁰⁾ e em outras referências.⁽¹⁵⁻¹²⁾

MANEJO DA DPI-FP

Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos são usados no manejo da DPI-FP. Técnicas de manejo não farmacológico como a oxigenoterapia, a reabilitação, o transplante de pulmão e cuidados paliativos são fundamentais, mas não serão discutidas aqui.⁽⁴⁴⁾ Em pacientes com FPI, deve-se iniciar o tratamento com antifibróticos assim que o diagnóstico for feito.

Antifibróticos usados em pacientes com FPI foram recentemente estudados em pacientes com DPI-FP. Em um estudo publicado em 2019,⁽³⁾ a eficácia do nintedanibe vs. placebo foi investigada em 663 pacientes com doenças pulmonares fibrosantes que progrediram após dois anos de vigilância. Dos 663 pacientes, 173 (26%) apresentavam PHC, 170 (26%) apresentavam DTC, 125 (19%) apresentavam PINE, 114 (17%) apresentavam DPI não classificada, e 81 (12%) apresentavam outras DPI.⁽³⁾ A taxa ajustada de redução da CVF com nintedanibe foi de 80,8 mL/ano vs. 187,8 mL/ano com placebo, com diferença média de 107,0 mL/ano (IC95%: 65,4-148,5; p = 0,001).⁽³⁾ A taxa ajustada de deterioração da CVF em pacientes com padrão fibrótico semelhante à FPI foi de 82,9 mL/ano com nintedanibe e de 211,1 mL/ano com placebo, uma diferença de 128,2 mL/ano (IC95%: 70,8-185,6; p = 0,001).⁽³⁾ Na ausência de achados incomuns, a definição de padrão semelhante à FPI foi a presença de um padrão de PIU na TCAR, porém sem diagnóstico de FPI ou FPI provável na TC.⁽³⁾

O efeito do nintedanibe vs. placebo na redução da taxa de declínio da CVF (mL/ano) foi consistente nos cinco subgrupos de DPI incluídos no estudo: PHC (73,1 mL/ano; IC95%: -8,6 a 154,8), doenças autoimunes (104,0 mL/ano; IC95%: 21,1-186,9), PINE (141,5 mL/ano; IC95%: 46,0-237,2), DPI não classificada (68,3 mL/ano; IC95%: -31,4 a 168,1) e outras DPI (197,1 mL/ano; IC95%: 77,6-316,7).⁽⁴⁵⁾ O estudo não foi projetado para ter poder suficiente para determinar se certos subgrupos se beneficiaram. Não obstante, os achados mostram que o nintedanibe reduz a progressão da DPI em indivíduos com doença fibrosante crônica e fenótipo progressivo, independentemente da causa da doença. Em uma análise separada de dados, 134

pacientes (40,4%) do grupo nintedanibe e 181 (54,7%) do grupo placebo apresentaram progressão da doença ou morreram (razão de risco = 0,66; IC95%: 0,53-0,83; p = 0,001). As exacerbações foram menos comuns no grupo nintedanibe (razão de risco = 0,67; IC95%: 0,46-0,98; p = 0,04).⁽⁴⁶⁾ Como esperado, a diarreia foi o efeito colateral mais prevalente do nintedanibe. A *Food and Drug Administration* (EUA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovaram o uso do nintedanibe nesses casos com base nos achados do estudo supracitado.⁽³⁾

A identificação do(s) antígeno(s) está associada à melhora da sobrevida em pacientes com PHC.⁽⁴⁷⁾ Mesmo em pacientes com fibrose, a depuração completa do(s) antígeno(s), especialmente quando combinada com melhora clínica, está associada ao aumento da sobrevida em uma proporção considerável de pacientes.^(27,48) A eliminação completa da exposição é necessária para o controle da doença. No Brasil, entretanto, a exposição ao mofo no domicílio é prevalente, dificultando o manejo da doença. Imunossuppressores podem ser usados nesses pacientes para minimizar a resposta inflamatória e o desenvolvimento de fibrose.⁽⁴⁹⁾ O uso de antifibróticos nessa situação é discutível.

Ainda não foram realizados ensaios prospectivos com pacientes com PHC que estivessem usando imunossuppressores. A azatioprina e o micofenolato são os medicamentos mais usados.⁽⁴⁹⁾ O tratamento exclusivo com corticosteroides deve ser considerado em casos agudos ou durante episódios de agravamento em situações crônicas. Em algumas circunstâncias, os imunossuppressores permitem o uso de doses menores de corticosteroides ou mesmo a suspensão do corticosteroide.

A terapia com antifibróticos deve ser considerada em pacientes que continuem a piorar mesmo que se evite(m) o(s) antígeno(s) ou quando existe uma alta probabilidade de que não haverá resposta (sem evidências de inflamação na TCAR; lavado broncoalveolar sem linfocitose; CVF < 50% do previsto; achados de PIU na TCAR ou em espécimes obtidos por meio de biópsia pulmonar; e bronquiectasias de tração extensas).⁽⁵⁰⁻⁵³⁾ Em um estudo no qual foram avaliados pacientes com PHC, a diferença média entre os grupos placebo e tratamento quanto ao declínio funcional foi de 73,1 mL, mas a variação foi considerável (IC95%: -8,6 a 154,8).⁽³⁾ Não há informações sobre os critérios diagnósticos empregados ou a remoção ou não da exposição ao(s) antígeno(s). Pacientes com PHC e PIU (particularmente focos fibroblásticos) em biópsias pulmonares têm resultados piores.⁽⁵⁴⁾ Os antifibróticos podem ser mais eficazes nesses casos. Os resultados do tratamento da PHC com pirfenidona foram publicados recentemente.⁽⁵⁵⁾ A pandemia de COVID-19 interrompeu a inclusão de pacientes após a distribuição aleatória de 40 participantes. Na 52ª semana, não se observou diferença significativa entre os grupos quanto à CVF em % do previsto (diferença média = -0,76%; IC95%: -6,34 a 4,82). O experimento não tinha poder suficiente para detectar uma alteração no desfecho principal, o que o tornou inconclusivo.

Dois estudos examinaram o uso de pirfenidona em indivíduos com DPI não classificada, bem como outros tipos de DPI.^(56,57) Após um debate multidisciplinar, um estudo de fase 2 explorou a eficácia e segurança da pirfenidona em pacientes com DPI de etiologia incerta.⁽⁵⁶⁾ Até 6 meses antes da participação, os pacientes apresentavam declínio > 5% na CVF ou piora dos sintomas, relacionados com a deterioração da DPI. O objetivo principal era uma mudança na CVF avaliada pela espirometria domiciliar; entretanto, em virtude de valores discrepantes (*outliers*), a CVF medida nas visitas do estudo — um desfecho secundário — foi analisada, indicando menos declínio no grupo tratamento do que no grupo placebo (−17,8 mL vs. −113 mL). O outro estudo examinou pacientes com declínio de 5% ou mais na CVF nos 24 meses anteriores, não obstante o tratamento-padrão.⁽⁵⁷⁾ O desfecho primário foi a mudança na CVF em % do previsto na 48ª semana. Um total de 127 pacientes foram aleatoriamente divididos em dois grupos: tratamento com pirfenidona e placebo. A DPI mais comum foi a PHC (em 45% dos participantes). O estudo foi encerrado prematuramente após a randomização de 127 indivíduos, porque o recrutamento foi baixo. A pirfenidona apresentou ligeira vantagem, mas os dados não estavam completos.

Uma meta-análise⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾ incluiu os dois estudos supracitados. A mediana da diferença na CVF foi de

100 mL (IC95%: 98,1-101,9), e a distância percorrida no teste de caminhada de seis minutos (25,2 m; IC95%: 8,3-42,1) favoreceu a pirfenidona em relação ao placebo. Alterações na DL_{co} também favoreceram a pirfenidona (mediana da diferença: 3,0 mL/min/mmHg; IC95%: 0,75-5,25), e o risco de redução de mais de 15% na DL_{co} favoreceu a pirfenidona (risco relativo = 0,27; IC95%: 0,08-0,95).

Em suma, é preciso estabelecer o diagnóstico de DPI fibrótica para que o manejo inicial seja adequado. Os antifibróticos constituem uma opção de tratamento para pacientes com deterioração crescente. Mais pesquisas são necessárias para identificar marcadores de risco aumentado de progressão em pacientes com DPI e determinar a probabilidade de resposta à terapia com medicamentos-padrão ou novos.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

CACP: conceituação; redação, revisão e edição do manuscrito. SC e ACR: redação do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1811-1823. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1705751>
- Matias SLK. Relative frequency of incidental interstitial lung diseases in six centers in Brazil (thesis in Portuguese). São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2022.
- Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718-1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
- Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
- Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK, et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>
- Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-1977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113354>
- Wijnsbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-968. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230>
- Valenzuela C, Cottin V. Epidemiology and real-life experience in progressive pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):407-413. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000908>
- George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisk G, Bonifazi M, Martinez FJ, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925-934. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
- Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, et al. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1249-1254. <https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0400PPP>
- Simpson T, Barratt SL, Beirne P, Chaudhuri N, Crawshaw A, Crowley LE, et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. *Eur Respir J*. 2021;58(1):2100221. <https://doi.org/10.1183/13993003.00221-2021>
- Kolb MR, Flaherty KR. The justification for the progressive fibrotic phenotype. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(5):363-367. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000803>
- Fukuda CY, Soares MR, de Castro Pereira CA. A score without diffusion capacity of the lung for carbon monoxide for estimating survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20739. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020739>
- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):265-275. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801CI>
- Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J*. 2015;46(2):512-520. <https://doi.org/10.1183/13993003.00419-2015>
- Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, Bendstrup E, Manfredi A. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(2):85-96. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00721-z>
- Kang J, Kim YJ, Choe J, Chae EJ, Song JW. Acute exacerbation of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: incidence and outcomes. *Respir Res*. 2021;22(1):152. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01748-2>
- Khor YH, Gutman L, Abu Hussein N, Johansson KA, Glaspole IN, Guler SA, et al. Incidence and Prognostic Significance of Hypoxemia in Fibrotic Interstitial Lung Disease: An International Cohort Study. *Chest*. 2021;160(3):994-1005. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.037>
- Walsh SLF, Devaraj A, Enghelmayer JL, Kishi K, Silva RS, Patel N, et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180073. <https://doi.org/10.1183/16000617.0073-2018>
- Egashira R, Raghu G. Quantitative computed tomography of the chest for fibrotic lung diseases: Prime time for its use in routine clinical practice?. *Respirology*. 2022;27(12):1008-1011. <https://doi.org/10.1111/resp.14351>
- Devaraj A, Milanese G, Sverzellati N. Thoracic computed tomography in the progressive fibrotic phenotype. *Curr Opin Pulm Med*. 2021;27(5):350-354. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000804>

22. Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Pugashetti JV, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2101396. <https://doi.org/10.1183/13993003.01396-2021>
23. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2012;67(5):407-411. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201184>
24. Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, Lee CT, Srikrishnan A, Ghodrati S, et al. Validation of Proposed Criteria for Progressive Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):69-76. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0124OC>
25. Martinez FJ, Flaherty K. Pulmonary function testing in idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):315-321. <https://doi.org/10.1513/pats.200602-022TK>
26. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res*. 2019;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1>
27. Petnak T, Thongprayoon C, Baqir M, Ryu JH, Moua T. Antigen identification and avoidance on outcomes in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2101336. <https://doi.org/10.1183/13993003.01336-2021>
28. Oh JH, Kang J, Song JW. Fibrosis score predicts mortality in patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1131070. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1131070>
29. Salisbury ML, Gu T, Murray S, Gross BH, Chughtai A, Sayyouh M, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Radiologic Phenotypes Are Associated With Distinct Survival Time and Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2019;155(4):699-711. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1076>
30. Oliveira RK, Pereira CA, Ramos RP, Ferreira EV, Messina CM, Kuranishi LT, et al. A haemodynamic study of pulmonary hypertension in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2014;44(2):415-424. <https://doi.org/10.1183/09031936.00010414>
31. Creamer AW, Barratt SL. Prognostic factors in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(156):190167. <https://doi.org/10.1183/16000617.0167-2019>
32. Trushenko NV, Suvorova OA, Pershina ES, Nekudova GV, Chikina SY, Levina IA, et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Retrospective Analysis of Registry of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Life (Basel)*. 2023;13(2):467. <https://doi.org/10.3390/life13020467>
33. Chiu YH, Koops MFM, Voortman M, van Es HW, Langezaal LCM, Welsing PMJ, et al. Prognostication of progressive pulmonary fibrosis in connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1106560.
34. Chen X, Guo J, Yu D, Jie B, Zhou Y. Predictors of Mortality in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:754851. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.754851>
35. Qiu M, Jiang J, Nian X, Wang Y, Yu P, Song J, et al. Factors associated with mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2021;22(1):264. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01856-z>
36. Le Gall A, Hoang-Thi TN, Porcher R, Dunoué B, Berezne A, Guillevin L, et al. Prognostic value of automated assessment of interstitial lung disease on CT in systemic sclerosis [published online ahead of print, 2023 Apr 19]. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;kead164. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead164>
37. Campochiaro C, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Henes J, de Vries-Bouwstra J, Smith Y, et al. Sex influence on outcomes of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a EUSTAR database analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(7):2483-2491. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac660>
38. Cacciapaglia F, Airò P, Fornaro M, Trerotoli P, De Lorenzis E, Corrado A, et al. Survival and prognostic factors from a multicentre large cohort of unselected Italian systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1552-1558. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac512>
39. de Oliveira Martins LV, Oliveira SM, Silvatti J, de Amorim FG, Agapito Tito CV, Kayser C. Mortality in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease in Brazil: A Real-Life, Long-Term Follow-up Observational Study. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(2):e532-e538. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001792>
40. Zhou M, Jiang L, Nie L, Chen T, Zhang T, Sun W, et al. Myopathy is a Risk Factor for Poor Prognosis of Patients with Systemic Sclerosis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21734. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021734>
41. Jeganathan N, Sathanathan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung*. 2020;198(5):735-759. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00383-w>
42. Wang Y, Guo Z, Ma R, Wang J, Wu N, Fan Y, et al. Prognostic Predictive Characteristics in Patients With Fibrosing Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front Pharmacol*. 2022;13:924754. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.924754>
43. Kuwana M, Gil-Vila A, Selva-O'Callaghan A. Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720X211032457. <https://doi.org/10.1177/1759720X211032457>
44. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):968-980. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30383-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30383-1)
45. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):453-460. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30036-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30036-9)
46. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J*. 2022;59(3):2004538. <https://doi.org/10.1183/13993003.04538-2020>
47. Fernández Pérez ER, Swigris JJ, Forssén AV, Tourin O, Solomon JJ, Huie TJ, et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest*. 2013;144(5):1644-1651. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2685>
48. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax*. 2018;73(4):391-392. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210035>
49. Mullin ML, Churg A, Ryerson CJ. Management of fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(5):421-431. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000904>
50. Ejima M, Okamoto T, Suzuki T, Anzai T, Takahashi K, Miyazaki Y. Efficacy of treatment with corticosteroids for fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a propensity score-matched cohort analysis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):243. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01608-1>
51. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, Yserbyt J, Verschakelen JA, Verbeken EK, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a retrospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55(4):1901983. <https://doi.org/10.1183/13993003.01983-2019>
52. Raimundo S, Pimenta AC, Cruz-Martins N, Rodrigues MC, Melo N, Mota PC, et al. Insights on chronic hypersensitivity pneumonitis' treatment: Factors associated with a favourable response to azathioprine. *Life Sci*. 2021;272:119274. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119274>
53. Walsh SL, Sverzellati N, Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur Radiol*. 2012;22(8):1672-1679. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2427-0>
54. Wang P, Jones KD, Urisman A, Elicker BM, Urbania T, Johansson KA, et al. Pathologic Findings and Prognosis in a Large Prospective Cohort of Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest*. 2017;152(3):502-509. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.02.011>
55. Fernández Pérez ER, Crooks JL, Lynch DA, Humphries SM, Koelsch TL, Swigris JJ, et al. Pirfenidone in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a double-blind, randomised clinical trial of efficacy and safety [published online ahead of print, 2023 Apr 7]. *Thorax*. 2023;thorax-2022-219795. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219795>
56. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147-157. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30341-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30341-8)
57. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(5):476-486. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30554-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30554-3)
58. Ghazipura M, Mammen MJ, Bissell BD, Macrea M, Herman DD, Hon SM, et al. Pirfenidone in Progressive Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(6):1030-1039. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-342OC>



SUPERIOR TRIBUNAL DE JUSTIÇA

AgInt no CONFLITO DE COMPETÊNCIA Nº 198259 - SP (2023/0228921-8)

RELATOR : **MINISTRO JOÃO OTÁVIO DE NORONHA**
AGRAVANTE : BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG
AGRAVANTE : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
ADVOGADOS : JOAQUIM EUGENIO G. DA SILVA GOULART PEREIRA -
SP232717
OSMAR MENDES PAIXAO CORTES - DF015553
PAULO HENRIQUE DE PAIVA SANTOS - DF056343
IGOR MANZAN - SP402131
BERNARDO MARINHO FONTES ALEXANDRE - RJ215707
DEBORAH ANALIA LIMA CAMPOS - DF074739
AGRAVADO : SUN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA
ADVOGADOS : ANNA MARIA DA TRINDADE DOS REIS - DF006811
CANDIDO DA SILVA DINAMARCO - SP102090
LUIZ ROBERTO AYOUB - RJ066695
FLÁVIO ANTONIO ESTEVES GALDINO - RJ094605
MAURÍCIO GIANNICO - SP172514
GUSTAVO PERSCH HOLZBACH - DF021403
JOAO GUILHERME VERTUAN LAVRADOR - SP334937
THIAGO LUIZ DA COSTA - DF048651
SUSCITANTE : JUÍZO DE DIREITO DA 1ª VARA EMPRESARIAL E
CONFLITOS DE ARBITRAGEM DO FORO CENTRAL
CÍVEL DE SÃO PAULO - SP
SUSCITADO : JUÍZO DE DIREITO DA 1ª VARA EMPRESARIAL DO RIO
DE JANEIRO - RJ

DECISÃO

Trata-se de conflito positivo de competência envolvendo o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ, nos autos de ações judiciais em que contendem BOEHRINGER INGELHEIM

PHARMA GMBH & CO KG (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) e SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA. a respeito do direito de utilização do composto Nintedanibe, objeto de patentes de invenção titularizadas pela empresa BOEHRINGER.

No plantão judicial, foi concedida a tutela de urgência **para suspender a tramitação das ações em curso na Justiça estadual**, bem como **para cassar a decisão liminar proferida pelo Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro**. Na mesma decisão, designou-se o Juízo da 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro como provisoriamente competente para examinar as medidas urgentes relacionadas à proteção conferida pela PI0519370-2.

Da referida decisão, o interessado BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH interpôs agravo interno **com pedido de reconsideração** da decisão para revogar a competência provisória atribuída a 9ª Vara Federal do Rio de Janeiro e fixar a competência provisória da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ, restabelecendo os efeitos da decisão proferida pelo Juízo estadual.

Posteriormente, juntou os certificados das patentes PI0519370-2, PI0312811-3 e PI0913434-4.

É o relatório. Decido.

A despeito da complexidade da matéria e de já ter sido analisada em profundidade pela Presidência no plantão, entendo que é necessário analisar o pedido de reconsideração formulado pela empresa BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMB (4818-4828), cuja análise é precedente ao Agravo Interno.

Argumenta a agravante que "o presente Conflito discute, exclusivamente, qual juízo estadual é competente para analisar as questões relacionadas à alegada infração da patente nº PI0519370-2 isso é, se as alegações das partes (da SUN PHARMA, pela inexistência de infração, e da BOEHRINGER, pela existência de conduta infratora), devem ser processadas e julgadas pela Justiça Estadual do Rio de Janeiro ou pela Justiça Estadual de São Paulo, na medida em que ambos os juízos se consideraram competentes para tal. Isso pode ser extraído do primeiro parágrafo do relatório da r. decisão ora discutida".

Afirma que "não existe conexão, tampouco risco de decisões conflitantes, entre as ações originárias do Conflito e a anterior ação declaratória de não infração das patentes PI0312811-3 e PI0913434-4 (processo nº 1130110-32.2021.8.26.0100) em trâmite na justiça estadual de São Paulo, a SUN PHARMA defendeu que essa ação ensejaria prevenção do Juízo paulista".

Sendo incontroversa a existência do conflito positivo entre juízes estaduais de Tribunais diversos, ficam, pois, controvertidas duas questões diversas: (i) a primeira é a existência ou não de conexão entre as ações para que, assim, se possa definir o juízo, em tese, preventivo para o julgamento da questão relativa à infração da patente n. PI0519370-2; e (ii) a segunda é a análise sobre a prejudicialidade da ação de nulidade da patente em relação à ação de infração, bem como ser ou não obrigatória a suspensão dos processos.

Inicialmente, cumpre ressaltar que endosso o entendimento da decisão no sentido de **reconhecer a existência de conflito positivo de competência** entre os juízos das varas da Justiça estadual (1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e 1ª Vara Empresarial do Rio de

Janeiro/RJ), em especial porque proferidas decisões judiciais, à primeira vista, inconciliáveis.

De igual forma, não há que se falar em conflito entre a Justiça estadual e Federal no caso concreto, uma vez que o STJ já definiu, no Tema repetitivo n. 950, que há concorrência de competências entre a Justiça estadual e Federal:

Tema 950: As questões acerca do trade dress (conjunto-imagem) dos produtos, concorrência desleal, e outras demandas afins, por não envolver registro no INPI e cuidando de ação judicial entre particulares, é inequivocamente de competência da justiça estadual, já que não afeta interesse institucional da autarquia federal. No entanto, compete à Justiça Federal, em ação de nulidade de registro de marca, com a participação do INPI, impor ao titular a abstenção do uso, inclusive no tocante à tutela provisória.

Inicialmente, em se tratando de competências distintas, necessário se faz uma análise do acerto da decisão atacada sobre a necessidade de suspensão da ação de infração em tramitação na Justiça estadual, por considerar prejudicialidade externa a ação anulatória de patente em tramitação na Justiça Federal.

Com efeito, em que pese os argumentos da decisão dada no plantão, tenho entendimento diverso nesta matéria e, ainda que o entendimento desta Corte tenha se firmado no sentido de que a ação de nulidade de patente ajuizada na Justiça Federal é prejudicial externa apta a suspender na Justiça estadual a tramitação de processo de indenização por uso não autorizado do objeto patenteado, entendo que a referida suspensão **não deve se dar de forma automática ou obrigatória, como reconhecida na decisão liminar.**

Isso porque, na linha de entendimento doutrinário (veja FERNANDES, Antônio Scarance. Prejudicialidade: Conceito – Natureza jurídica – Espécies de prejudiciais. São Paulo: Revista dos Tribunais, 1988, p. 103), a questão da prejudicialidade e, conseqüentemente, da suspensão da ação prejudicada pode

assumir duas vertentes. A primeira ocorre quando a suspensão é obrigatória, para que a questão tida como prejudicial possa primeiro ser resolvida. E a segunda é quando a suspensão é **facultativa, cabendo sua decretação apenas diante de situações especiais.**

É inquestionável que existe **uma questão prejudicial** a ser primeiro dirimida **entre uma ação de nulidade de patente**, de registro de marca ou de desenho industrial **e uma ação de infração** desse mesmo bem incorpóreo. A decretação da nulidade do título produz efeitos retroativos a partir da data de seu respectivo depósito perante o INPI, efeitos esses não passíveis de convalidação.

Contudo, a referida regra da suspensão processual nessa matéria específica requer **uma análise mais atenta e não uma aplicação incondicional**, pois é matéria de competência da Justiça estadual.

Assim, para que ocorra a suspensão de uma ação de infração, é necessário que se tenha antes facultado ao Juízo estadual, inclusive, a produção de prova (especialmente pericial) tendente a demonstrar, com maior clareza, se o objeto da disputa ali **está, de fato, compreendido na tecnologia patenteada ou minimamente** esbarra nos direitos de propriedade industrial do demandante, que, por sua vez, é objeto da ação de nulidade na Justiça Federal, porque essa instrução processual poderá indicar com mais clareza se há, ou não, potencial violação do direito de patente.

Por certo, havendo evidências de violação, antes de proferir a sentença deverá aguardar a decisão da Justiça Federal, que aí, sim, é uma questão prejudicial externa. Ao contrário, não se justifica a suspensão quando os elementos

dos autos evidenciam que o produto, tecnologia ou marca discutidos naqueles autos não se relacionam com a patente e não haveria, portanto, qualquer infração aos direitos do demandante e, por consequência, não haveria qualquer resultado prático em suspender a ação.

Assim, embora haja, inquestionavelmente, uma questão prejudicial externa envolvendo ação de infração e ação de nulidade, fundadas no mesmo direito de propriedade industrial, essa relação de subordinação lógica deve ser apurada com máxima cautela, somente sendo justificada a suspensão quando efetivamente reconhecida a infração.

Observo que o monopólio de exploração de produtos, tecnologias e sinais distintivos **é um direito que nasce a partir do ato de concessão e, somente com a eventual declaração de nulidade da patente**, seu titular deixará de ter o monopólio incondicional de exploração dos respectivos bens em todo o território nacional, sendo certo que constitui infração a seus direitos eventuais utilizações indevidas e desautorizadas.

Nessa linha, evidencia-se que a única hipótese que comportaria a aplicação do art. 265, IV, *a*, do CPC seria na hipótese de haver antecipação de tutela **concedida pelo Juízo Federal na ação de nulidade ordenando, eventualmente, a suspensão dos efeitos do título objeto da disputa**, ao argumento de existirem provas contundentes de que o título foi concedido **em desacordo com a LPI** e de que a manutenção de seus efeitos gera risco de dano.

A razão para isso é que, **para superar a presunção de validade dos atos administrativos** e obstar a marcha processual da ação de infração (que, como exposto acima, constitui uma garantia constitucional assegurada ao titular do

privilégio ou do registro alegadamente violados e que, via de regra, não pode ser afastada), **é preciso haver um contrapeso de mesmo valor** que, a meu ver, seria um pronunciamento efetivo do Poder Judiciário (ainda que antecipatório), no sentido de que **o direito de propriedade industrial em disputa muito provavelmente será anulado em ação própria.**

Nessa ótica, impõe-se analisar o caso concreto.

Conforme expresso na decisão atacada, no caso em análise, constata-se que o debate diz respeito, predominantemente, às patentes de invenção **PI0014735-4** e **PI0519370-2**, que se referem ao composto **Nintedanibe** e são titularizadas pela agravante **BOEHRINGE**, tendo como medicamento de referência o **Ofev**. Por sua vez, a interessada **SUN** comercializa o medicamento **genérico Esilato de Nintedanibe** e o **similar Nidhi**.

Observa-se, portanto, que o litígio ocorre não somente no âmbito dos juízos estaduais envolvidos neste conflito positivo, mas existem em tramitação também ações na esfera administrativa perante o INPI, bem como perante a Justiça Federal.

De forma ampla, as demandas em questão dizem respeito à possibilidade ou não da **SUN** comercializar o medicamento genérico **Esilato de Nintedanibe** e do medicamento similar **Nidhi**, que **utilizam os mesmos princípios ativos do medicamento Ofev**, protegido inicialmente pela patente **PI0014735-4**, mas envolvendo também outras três patentes: **PI0913434-4** e **PI0312811-3** e **PI0519370-2**.

Observa-se, assim, que, no âmbito da Justiça estadual, as partes litigam, em suma, sobre a possibilidade da **SUN** comercializar o medicamento genérico

Esilato de Nintedanibe e o similar Nidhi o que ocorre por meio de ações. Para melhor compreensão do tema, passo a um resumo das referidas ações, cujas informações foram extraídas das decisões juntadas aos autos:

1. ação n. 1130110-32.2021.8.26.0100 foi distribuída no dia **30/11/2021** perante a **1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo**, tendo sido promovida pela SUN em face da BOEHRINGE.

Pedido "declarar que o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e o medicamento similar Nidhi da SUN PHARMA não infringem as patentes PI0913434-4 e PI0312811-3 da BOEHRINGER".

Causa de pedir: impossibilidade das patentes PI0913434-4 e PI0312811-3 gerarem a proibição da comercialização do medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e do medicamento similar Nidhi pela SUN, por se tratar apenas de aspectos meramente secundários e não-essenciais do medicamento de referência Ofev, que eram protegidos pela já expirada patente PI0014735-4.

2. ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100 foi distribuída no dia 13/06/2023 (às **10:45**) por dependência da primeira, em razão da conexão, perante a 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo, tendo sido promovida pela SUN em face da BOEHRINGE.

Pedido: "declarar que o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e o medicamento similar Nidhi da SUN PHARMA não infringem a patente **PI0519370-2** da BOEHRINGER".

Causa de pedir: a impossibilidade da patente **PI0519370-2** gerar a proibição da comercialização do medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e do medicamento similar Nidhi pela SUN, por se tratar somente um suposto "segundo" uso médico do já conhecido composto nintedanibe e seus sais, que eram protegidos pela já expirada patente PI0014735-4.

Nesta ação foi concedida liminar para "determinar que a ré (Boehringer) se abstenha de intentar quaisquer medidas que visem a obstar a distribuição e comercialização o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe (Registro Anvisa n. 146820105) e do medicamento similar Nidhi (Registro Anvisa n. 146820106) por alegada infração da patente PI0519370-2, desde que com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, ou seja, a SUN pode comercializar o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe (Registro Anvisa n. 146820105) e o medicamento similar Nidhi (Registro Anvisa n. 146820106), **por não haver violação** da patente **PI0519370-2**, desde que **com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática**, ao argumento de que a bula dos medicamentos comercializados pela SUN (fls. 111/138 e 139/169) demonstra que há quatro indicações (fls. 112 e 140), de forma que a patente **PI0519370-2**, limitada por respeitável decisão proferida nos autos n. Ação n. 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ, protege apenas uma das indicações, que é a prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática e que a constatação de que o medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e o medicamento similar Nidhi, comercializados pela SUN, são mais abrangentes que a patente **PI0519370-2**, limitada por respeitável decisão proferida nos autos n. Ação n. 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ, é suficiente para a caracterização da probabilidade do direito.

3. ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001 foi distribuída no dia 13/06/2023 (às **10:41**) perante a **1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro**, tendo sido promovida pela BOEHRINGE em face da SUN e da Ranbaxy Farmacêutica Ltda.

Pedido principal é "cessar imediatamente a exploração – e. g., fabricação, venda, oferecimento à venda, fornecimento e importação – de medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe, que possa ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática, inclusive participar, diretamente, em consórcio ou

por intermédio de suas revendedoras, distribuidoras, coligadas e/ou empresas parceiras, de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência da patente **PI0519370-2** que expirará em 21.12.2025".

Causa de pedir é o uso indevido do medicamento genérico Esilato de Nintedanibe e do medicamento similar Nidhi pela SUN, que infringiriam a **PI0519370-2**, que é uma das quatro patentes que protege no Brasil o medicamento Ofev (PI0014735-4, PI0913434-4, PI0312811-3 e **PI0519370-2**).

Nesta ação, foi deferida parcialmente a tutela de urgência para que as rés (SUN e outra) cessem, no prazo de 10 (dez) dias contados da intimação desta decisão, **a fabricação, venda, oferecimento à venda, fornecimento e importação de medicamento genérico/similar contendo esilato de nintedanibe, que possa ser usado no tratamento de fibrose pulmonar idiopática**, inclusive participar, diretamente, em consórcio ou por intermédio de suas revendedoras, distribuidoras, coligadas e/ou empresas parceiras, de quaisquer pregões e procedimentos licitatórios promovidos por órgão da Administração Pública, durante a vigência da patente **PI0519370-2** que expirará em 21/12/2025, sob pena de multa diária de R\$ 50.000,00 (cinquenta mil reais), indeferindo o requerimento de recolhimento dos medicamentos genéricos contendo esilato de nintedanibe que já foram comercializados.

4. ação 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ, que tramita perante a **9ª Vara Federal do Rio de Janeiro** onde foi concedida a liminar para limitar a abrangência da patente **PI0519370-2** constando expressamente que não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com o objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único uso por ela protegido" (fls. 1373/1377).

Observo que, dos elementos colhidos, se extrai que a empresa SUN entende que a patente principal (PI0014735-4) expirou em 2020 e que as outras três patentes (PI0913434-4, PI0312811-3 e PI0519370-2) protegeriam aspectos meramente secundários e não essenciais do medicamento de referência, Ofev.

A empresa BOEHRINGER, por sua vez, alega que **sua patente está em pleno vigor** e que inexistente prejudicialidade externa entre a ação de nulidade da Justiça Federal e as ações de infração da patente, especialmente porque não há nenhuma decisão suspensiva dos efeitos da patente. Afirma ainda inexistir conexão em relação à **ação distribuída em 2021 na Vara estadual de São Paulo** por se tratar de patentes diversas, ou seja, tratar exclusivamente das patentes PI0312811-3 e PI09913434-4 (autos n. 1130110-32.2021.8.26.0100 da 1ª VSP), sendo certo que

a **PI0519370-2** é discutida tão somente nos autos n. 1075667-63.2023.8.26.0100/SP e 0875986-16.2023.8.19.0001/RJ e, esta sim, objeto do presente conflito. Esclarece que as patentes protegem, de forma separada e independente, invenções distintas que estão presentes no medicamento **Ofev**.

Outrossim, por meio dos certificados das patentes juntados aos autos, depreende-se que a patente PI0519370-2 trata especificamente de composição utilizável na prevenção ou no tratamento de fibrose pulmonar idiopática. Assim, chega-se as seguintes constatações iniciais:

(i) evidenciada a existência de conflito positivo de competência entre o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ;

(ii) não se pode concluir, à primeira vista, pela existência de expressa conexão entre a primeira ação (ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100), proposta em **30/11/2021**, e as outras duas propostas em **13/06/2023** (ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001, 1ª VSP, e ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100, 1ª VRJ), pois, enquanto nestas o objeto é a patente **PI0519370-2**, na primeira o objeto do debate são as patentes PI0913434-4 e PI0312811-3;

(iii) a patente **PI0519370-2** (que trata especificamente de composição utilizável na prevenção ou no tratamento de **fibrose pulmonar idiopática**) é o objeto de ambas as ações propostas no dia **13/06/2023**, sendo, à primeira vista, **prevento o Juízo da Vara do Rio de Janeiro**, uma vez que, embora ambas tenham sido distribuídas no mesmo dia, a ação da Vara do Rio de Janeiro foi distribuída **antes (às 10h41)** que na Vara de São Paulo (**10h45**).

Desse modo, inicialmente, impõe-se a análise da prejudicialidade externa da ação que tramita na Justiça Federal para o fim de concluir se esta ação ensejaria a **obrigatoriedade** de suspensão da(s) ação(ões) de infração.

Pelos poucos elementos constantes dos autos acerca da referida decisão, sabe-se que o objeto é a patente **PI0519370-2** (a mesma das ações propostas na Justiça estadual no dia **13/06/2023**) e as informações constantes da decisão combatida (fl. 4799) são:

Saliento, outrossim, que parte da controvérsia também está submetida, sob ângulo específico, ao crivo da Justiça Federal do Rio de Janeiro, em processo que envolve a participação do INPI (ação n. 5066657-58.2023.4.02.5101/RJ).

Em consulta ao sítio eletrônico da Justiça Federal do Rio de Janeiro, consta a informação de que a Sun Farmacêutica do Brasil Ltda. ingressou com ação judicial contra o INPI e Boehringer Ingelheim International GmbH com a finalidade de declarar a nulidade da patente PI0519370-2.

Na referida demanda, o Juízo Federal, com base no poder geral de cautela, acolheu requerimento do INPI para que a referida autarquia faça a anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único por ela protegido.

Sobre a questão da prejudicialidade, a decisão atacada assim se expressou:

Nessa primeira análise, verifico que a demanda que está em curso na Justiça Federal discute uma questão que se caracteriza prejudicial ao debate que está sendo realizado na Justiça Estadual, pois envolve a própria nulidade da patente (PI0519370-2).

Logo, ainda que solucionada a questão da competência para o exame das ações propostas na Justiça Estadual, persiste o risco de que sejam prolatadas decisões conflitantes com a que se encontra em deliberação na Justiça Federal.

Assim, avaliando apenas a urgência inerente ao regime de plantão judiciário, entendo prudente suspender a tramitação dos processos da Justiça Estadual e cassar a decisão proferida pelo Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro até posterior deliberação pelo em. Relator.

Com efeito, a existência das citadas decisões conflitantes e a insegurança jurídica delas decorrente impõe a atuação desta Corte Superior para suspender a decisão liminar proferida Juízo de Direito do Rio de Janeiro.

Observa-se ainda, que no caso concreto, a decisão proferida pela justiça federal não tem o condão de declarar, antecipadamente, a nulidade do título ou a sua desconstituição, mas sim de suspender, antecipadamente, os efeitos decorrentes do privilégio ou do registro (i.e. exclusividade de uso), adiantando-se tão somente os efeitos executivos da decisão final que os declaram nulos e os desconstituem.

Evidencia-se aqui que, embora a matéria tenha sido adequadamente analisada sob o enfoque apenas da urgência inerente ao regime de plantão judiciário, impõe-se agora uma reanálise mais aprofundada do tema, em especial, sob o enfoque, já mencionado, do entendimento de não ser obrigatória a suspensão dos processos, ainda que se reconheça a existência de questão prejudicial.

Desse modo, a suspensão do curso de uma ação de infração é medida que não merece ser tomada instintivamente, de maneira imediata, apenas levando em consideração a literalidade do art. 265, IV, *a*, do CPC.

Em realidade, entendo que estamos diante de um conflito aparente de normas de mesmo nível hierárquico. De um lado, a leitura e a interpretação fria da regra processual ensejaria a conclusão de pronta suspensão da ação prejudicada. De outro lado, uma análise sistemática da matéria, à luz da LPI (norma específica e, portanto, prevalente sobre a geral), ensejaria a conclusão de continuidade do feito alegadamente prejudicado, **pois o titular de um direito de propriedade industrial somente perderá sua exclusividade de uso quando sobrevier sentença, transitada em julgado, anulando o respectivo título.**

Necessário, portanto, que sejam sopesados os interesses em disputa e, ao fazê-lo, concluímos que **os direitos de exclusividade de uso outorgados pelo Estado** a um particular **sempre devem prevalecer**, sob pena de se colocar em risco todo um modelo econômico-desenvolvimentista há muito tempo instituído.

Nessa linha, a suspensão das ações de infração afigura-se excessivamente gravosa, em especial para o titular da patente, pois o prejuízo causado ao titular do direito de propriedade industrial que vê congelada a ação por

si proposta contra terceiro infrator é potencialmente superior ao daquele que, em tese, o está violando, reforçando, assim, a conclusão de prejuízo na suspensão do feito.

No caso concreto, verifico ainda que a decisão liminar dada na Justiça Federal se limitou a, acolhendo o requerimento do INPI, **determinar que a referida autarquia faça a anotação de que a patente PI0519370-2 não impede a produção ou a comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática, que é o único por ela protegido.** Nesse sentido, evidenciado está que o Juízo Federal não suspendeu liminarmente a validade da patente, nem tão pouco antecipou a probabilidade de sua nulidade.

Assim, inexistindo, no caso concreto, qualquer decisão do **Juízo Federal na ação de nulidade ordenando, eventualmente,** a suspensão dos efeitos do título objeto da disputa (Patente **PI0519370-2**), entendo não ser caso de determinar a suspensão das ações na Justiça Estadual.

Ademais, o juiz estadual sempre poderá suspender o processo e, caso opte por não o fazer, e, eventualmente, venha a ação na Justiça estadual ser julgada procedente, se sobrevier decisão definitiva na ação que corre perante o Juízo Federal decretando a nulidade da patente ou do registro, sempre se pode cogitar da hipótese de propositura de nova ação com base **na mudança de panorama de fato ou direito** (cf. art. 471, I, do CPC), por se tratar de relação continuativa fundada em direito de propriedade industrial.

Consequentemente afigura-se mais gravosa a suspensão, especialmente

quando decretada por esta Corte, já que, na hipótese, estamos diante de uma imposição.

Reforço que, no caso dos autos, há um conflito de competência que, por natureza, é mero incidente processual - e não recurso - e destina-se, tão somente, à solução de divergência sobre o órgão competente para o exercício da atividade jurisdicional, sendo, portanto, incabível o aprofundamento no mérito da questão.

Nessa lógica, entendo que manter a suspensão das ações em tramitação na Justiça estadual no caso concreto afigura-se extremamente gravoso e, portanto, nesse aspecto, merece revisão a decisão atacada.

Assim, avaliando os interesses em jogo, bem como a prevalência do direito de monopólio da empresa agravante, que é titular da patente **PI0519370-2**, entendo que **não há que se sobrestar ações que apurem infrações** a este monopólio, **devendo ser revogada a suspensão das ações determinada na decisão liminar.**

Dessa maneira, fica evidente a análise específica dos desdobramentos do reconhecimento do conflito positivo entre o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial e Conflitos de Arbitragem do Foro Central Cível de São Paulo/SP e o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ.

De início, entendo que **não se pode concluir pela aparente conexão** entre a ação declaratória de não infração das patentes PI0913434-4 e PI0312811-3 (ação n. **1130110-32.2021.8.26.0100**) e as ações relativas à patente **PI0519370-2** (ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001, 1ª VSP, e ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100, 1ª VRJ), visto que a "avaliação da conveniência do julgamento simultâneo será feita caso a caso, à luz da matéria controvertida nas ações conexas,

sempre em atenção aos objetivos almejados pela norma de regência (evitar decisões conflitantes e privilegiar a economia processual)" (REsp n. 1.255.498/CE, relator Ministro Massami Uyeda, relator para acórdão Ministro Ricardo Villas Bôas Cueva, Terceira Turma, julgado em 19/6/2012, DJe de 29/8/2012).

Nos termos do art. 55, *caput*, e §§ 2º, I, e 3º, do CPC/2015, reputam-se conexas 2 ou mais ações quando lhes for comum o pedido ou a causa de pedir, regra que se aplica à execução de título extrajudicial e à ação de conhecimento relativa ao mesmo ato jurídico. Deve-se também reunir para julgamento conjunto os processos que possam gerar risco de prolação de decisões conflitantes ou contraditórias caso decididos separadamente, mesmo sem conexão entre eles.

No caso em análise, evidenciado ficou que o objeto da primeira ação é, portanto, distinto do objeto das outras duas. No entanto, que são conexas as ações que apuram eventual violação da patente **PI0519370-2**, quais seja: **ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001**, distribuída no dia 13/06/2023 (às **10:41**), na 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro, e a **ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100**, distribuída no dia 13/06/2023 (às **10:45**), na 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo.

Com efeito, havendo multiplicidade de demandas envolvendo a mesma lide, "o Superior Tribunal de Justiça decidiu que **o juízo prevento é aquele que primeiro conheceu da primeira ação ajuizada**" (AgInt no CC n. 175.187/SP, relator Ministro Herman Benjamin, Primeira Seção, julgado em 20/4/2021, DJe de 1/7/2021). **É prevento, portanto, o Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro/RJ.**

Assim, no presente conflito, evidenciada está a existência de decisões

conflitantes proferidas por ambos os juízos o que, por si só já caracterizaria o conflito. A propósito:

As decisões conflitantes proferidas são fatores suficientes a determinar a reunião das ações, porquanto os juízes, quando proferem decisões inconciliáveis, firmam as suas competências, fazendo exsurgir a conexão e a necessidade de reunião num só juízo, caracterizando o conflito de competência (CC n. 57.558/DF, relator Ministro Luiz Fux, Primeira Seção, julgado em 12/9/2007, DJe de 3/3/2008).

Nesse sentido também:

PROCESSUAL CIVIL. AGRAVO INTERNO NO CONFLITO NEGATIVO DE COMPETÊNCIA. CONEXÃO. CAUSAS DE PEDIR FUNDADAS EM VALIDADE DE RESOLUÇÕES DO CONFEA. FIXAÇÃO DA COMPETÊNCIA. NECESSIDADE DE JULGAMENTO UNIFORME PARA A QUESTÃO. PRINCÍPIO DA SEGURANÇA JURÍDICA. CRITÉRIO DA PREVENÇÃO PELA CITAÇÃO VÁLIDA. 1. Trata-se de Conflito Positivo de Competência suscitado pelo Conselho Regional de Engenharia e Agronomia do Estado de São Paulo entre o Juízo da 22ª Vara Federal em Brasília e o Juízo da 26ª Vara Federal em São Paulo. O suscitante quer que se reconheça a competência do Juízo Federal da 22ª Vara Federal da Seção Judiciária do Distrito Federal e a consequente incompetência da Justiça paulista, sob o argumento de que preventivo o juízo do Distrito Federal. 2. Apesar de as demandas citadas serem distintas, em razão da ausência de identidade de partes, verifica-se que há conexão entre elas, pois lhes são comuns os pedidos e as causas de pedir. 3. Os feitos 1026180-55.2020.4.01.340, 1030953-46.2020.4.01.3400, 1031791- 86.2020.4.01.3400 e 5018459-75.2020.4.03.6100 discutem a elegibilidade ou não de Vinicius Marchese Marinellie, bem como a validade do registro de sua candidatura, fundando-se na interpretação do art. 81 da Lei 5.194/1966 e nas supostas ilegalidade e irretroatividade da Resolução 1.114/2019 e do art. 3º, § 1º, da Resolução 1.115/2019. A ação 1038515-43.2019.4.01.3400, por sua vez, discute a validade das citadas resoluções. 4. **A caracterização de Conflito positivo de Competência, quando há decisões conflitantes proferidas por juízos distintos, já foi reconhecida pelo Superior Tribunal de Justiça. Precedentes: CC 98.574/RS, Rel. Ministro Sidnei Beneti, Segunda Seção, DJe 27/10/2010; CC 150.904/SP, Rel. Ministro Moura Ribeiro, Segunda Seção, DJe 28/05/2018 e CC 137.896/RJ, Rel. Ministro Benedito Gonçalves, Primeira Seção, DJe 9/8/2017.** 5. Nos termos do art. 55, § 3º, do CPC, serão reunidos para julgamento conjunto os processos que possam gerar risco de prolação de decisões conflitantes ou contraditórias caso decididos separadamente, mesmo sem conexão entre eles. 6. Além disso, de acordo com o parágrafo único do art. 2º da Lei 7.347/1985, combinado com o art. 55, § 3º, já foi reconhecido pelo Superior Tribunal de Justiça a necessidade de reunir processos, por conexão, quando lhes for comum o pedido ou a causa de pedir, assim como daqueles feitos em que possa haver risco de prolação de decisões conflitantes ou contraditórias, caso decididos separadamente, mesmo sem conexão entre eles, em homenagem ao postulado da segurança jurídica. Nesse sentido: CC 151.550/CE, Rel. Ministra Assusete Magalhães, Primeira Seção, DJe 20/5/2019; CC 140.664/RJ, Rel. Ministro Antonio Carlos Ferreira, Segunda Seção, DJe 18/11/2016 e CC 145.918/DF, Rel. Ministro Og Fernandes, Primeira Seção, DJe 17/05/2017. 7. **Nas aludidas hipóteses, o Superior Tribunal de Justiça decidiu que o juízo preventivo é aquele que primeiro conheceu da primeira ação ajuizada.** 8. Por fim, não há como cogitar da impossibilidade de reunião dos feitos em virtude de existir ações

individuais e coletivas, porque o Superior Tribunal de Justiça reconheceu a possibilidade de reunião em casos semelhantes. A propósito: CC 160.428/DF, Rel. Ministro Herman Benjamin, Primeira Seção, DJe 7/5/2020 9. No caso dos autos, o primeiro processo 1038515-43.2019.4.01.3400 foi distribuído em 19 novembro de 2019 à 22ª Vara Cível Federal de Brasília, e no segundo feito ajuizado, em 2.5.2020 (1026180-55.2020.4.01.3400 2), foi reconhecida a conexão, tendo sido redistribuído por prevenção. Todos as demais demandas tramitam na citada 22ª Vara Cível Federal de Brasília, com exceção da 5018459-75.2020.4.03.610, último feito a ser ajuizado. 10. Aplicando-se a regra da prevenção, não merece reparo a decisão agravada que reconheceu a competência da 22ª Vara Cível Federal de Brasília. 11. Agravo Interno não provido. (AgInt no CC n.175187 SP 2020/0257887-7, relator Ministro Herman Benjamin, Primeira Seção, julgado em 20/04/2021, DJe de 01/07/2021.)

Ante o exposto, **defiro o pedido de reconsideração para:**

- 1) **declarar competente o Juízo da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro para conhecer e julgar as ações sobre infração à patente PI0519370-2, quais sejam a ação n. 0875986-16.2023.8.19.0001 da 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro e a ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100 da 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo, devendo esta ser imediatamente remetida ao Juízo 1ª Vara Empresarial da Comarca do Rio de Janeiro, competente para a matéria, ante a prevenção;**
- 2) **revogar a decisão liminar proferida na ação n. 1075667-63.2023.8.26.0100 da 1ª Vara Empresarial da Comarca de São Paulo;**
- 3) **revogar a suspensão genérica dos processos em tramitação na Justiça estadual;**
- 4) **restabelecer a decisão liminar proferida pelo Juízo de Direito da 1ª Vara Empresarial do Rio de Janeiro, devendo dela constar, expressamente, que "a patente PI0519370-2 não impede a produção ou comercialização de medicamentos genéricos ou similares contendo nintedanibe e seus sais com objetivo de outros usos que não prevenção ou tratamento de fibrose pulmonar idiopática", conforme anotação no INPI determinada pela Justiça Federal.**

Comunique-se os juízos envolvidos.

Brasília, 10 de agosto de 2023.

Ministro João Otávio de Noronha
Relator

Zimbra

crislaine.santos@avare.sp.gov.br

Fwd: Pregão Eletrônico 208/2023

De : Thais Aparecida de Oliveira Curto
<thais.curto@avare.sp.gov.br>

seg., 30 de out. de 2023 10:11

 1 anexo

Assunto : Fwd: Pregão Eletrônico 208/2023

Para : crislaine santos <crislaine.santos@avare.sp.gov.br>

Bom dia!

Segue a resposta da Fiscal da ATA.

att

Thais Aparecida de Oliveira Curto
CRF/SP 78.858
Farmacêutica Almoxarifado Saúde
Prefeitura Municipal da Estância Turística de Avaré

De: "Larissa Maria Larini Meli" <larissa.larini@avare.sp.gov.br>

Para: "Thais Aparecida de Oliveira Curto" <thais.curto@avare.sp.gov.br>

Enviadas: Segunda-feira, 30 de outubro de 2023 10:03:38

Assunto: Re: Pregão Eletrônico 208/2023

Bom dia Thais!

A compra é de Esilato de Nintedanibe 150mg, pode ser ofertado medicamentos que tenham o ativo conforme descrito no edital, não direcionamos marca, visto que conforme lei federal 9787/99, quando é possível pode ser efetuado a intercambialidade, se há medicamento genérico, o mesmo precisa comprovar bioequivalência e biodisponibilidade e todos os quesitos comprovados no medicamento de referência.

Todo quantitativo solicitado do item é para atender Mandado Judicial.

Att

Larissa Larini
Farmacêutica Responsável
CRF 29951
Secretaria Municipal de Saúde
(14) 3711 1430
PREFEITURA DA ESTÂNCIA TURÍSTICA DE AVARÉ
CNPJ 46.634.168/0001-50
www.avare.sp.gov.br

De: "Thais Aparecida de Oliveira Curto" <thais.curto@avare.sp.gov.br>
Para: "Larissa Maria Larini Meli" <larissa.larini@avare.sp.gov.br>
Enviadas: Segunda-feira, 30 de outubro de 2023 9:14:36
Assunto: Fwd: Pregão Eletrônico 208/2023

Bom dia Larissa, poderia responder a esse questionamento da licitação?

att

Thais Aparecida de Oliveira Curto
CRF/SP 78.858
Farmacêutica Almojarifado Saúde
Prefeitura Municipal da Estância Turística de Avaré

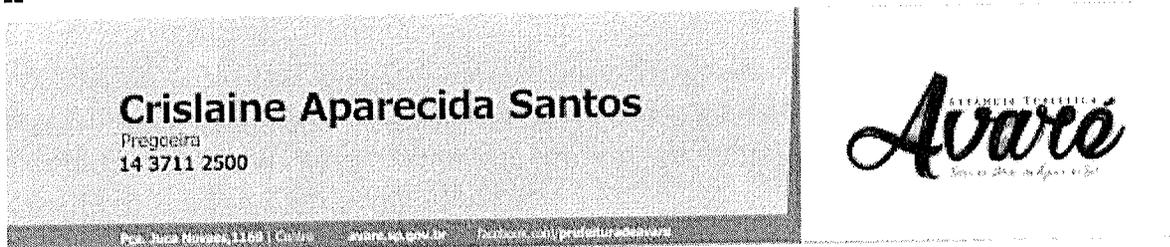
De: "crislaine santos" <crislaine.santos@avare.sp.gov.br>
Para: "Thais Aparecida de Oliveira Curto" <thais.curto@avare.sp.gov.br>
Enviadas: Segunda-feira, 30 de outubro de 2023 8:31:34
Assunto: Pregão Eletrônico 208/2023

Bom dia,

Encaminho em anexo solicitação de esclarecimento referente ao Pregão Eletrônico 208/2023 (registro de preços de medicamentos e suplementos) para ser verificado e respondido o mais breve possível.

Atenciosamente

--



Departamento de Licitações
14-3711-2508
Praça Juca Novaes nº 1.169 - Bairro Centro - Avaré/SP