Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais
Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Vinicius Gomes de Moraes

PROCESSO Nº.: 0145170251642

SECRETARIA: 1UJ 1JD

COMARCA: Juiz de Fora

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: E. D. L. S.

IDADE: 56 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Mercaptopurina 50 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): K 51.9

FINALIDADE / INDICAÇÃO: A requerente é portadora de retocolite ulcerativa e necessita do fármaco sobredito para tratamento, consoante prescrito na declaração médica.

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 55.612

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000826

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: 1)Existe alguma evidência científica de que o fármaco (Mercaptopurina 50mg) solicitado apresente resultado superior aos fornecidos pelo SUS? 2)Sendo afirmativa a resposta acima o quadro apresentado pelo autor subsidia a indicação? 3)Agradecemos qualquer informação complementar a critério desse nobre órgão.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico datado de 23/02/2017, trata-se de ELBS, 56 anos, com diagnóstico de retocolite ulcerativa forma pancolite desde 2013. Apresentou quadro de farmacodermia a sulfasalzina, mesalazina e azatioprina. Mantem quadro de diarreia e hematoquezia necessitando uso contínuo de mercaptopurina como opção terapêutica restante.

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença idiopática, caracterizada por episódios recorrentes de inflamação acometendo predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença sempre afeta o reto, mas acomete também variáveis porções proximais do cólon normais entre as porções afetadas. Conforme a localização deste acometimento é classificada em: proctite (doença limitada aos 15 cm distais do reto); proctossigmoidite (doença limitada aos 30 cm distais do reto envolvendo o sigmoide); colite esquerda (doença acometendo o cólon esquerdo) e pancolite (a com acometimento de porções proximais à flexura esplênica).

A doença **pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos, com um segundo pico de incidência nos idosos. Clinicamente manifesta-se com períodos de agudização e remissão, porém inexiste consenso em relação à definição de remissão da RCU**. Há pacientes que permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de permanecer sem recidiva por dois anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das agudizações prévias e mantendo os sinais clínicos. **O quadro clínico usual consiste em início insidioso de diarreia, sangramento retal, eliminação de muco e dor abdominal**. Na história patológica, pode estar presente episódio prévio - semanas ou meses antes - de sangramento retal autolimitado. Os achados mais comuns ao exame físico são palidez, perda de peso, dor abdominal à palpação e evidência de sangramento ao toque retal. A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e classificada segundo Truelove e Witts, em três categorias:

- **leve: menos de 4 evacuações/dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico** e com velocidade de sedimentação globular normal, que ocorre na maioria dos quadros iniciais;

- **moderada: mais de 4 evacuações/dia com mínimo comprometimento sistêmico**, que ocorre em 30% dos quadros iniciais;
- **grave: mais de 6 evacuações/dia com sangue e comprometimento sistêmicos como febre, taquicardia, anemia** e velocidade de sedimentação globular acima de 30mm/h.
- **mais de 10 evacuações/dia, necessidade de hemotransfusão, megacólon tóxico ou perfuração intestinal, e achados de taquicardia, febre, velocidade de sedimentação globular elevados, deve ser considerado como RCU fulminante**, visto em até 1% dos quadros iniciais.

O diagnóstico da RCU é baseado no quadro clínico, achados endoscópicos e resultado do exame anatomopatológico. **Como o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença, a retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas que apresentam-se com padrão vascular, enantema, granularidade da mucosa, petéquias, erosões, friabilidade e, algumas vezes, hemorragia, usualmente de modo contínuo**. A colonoscopia não é indicada na fase aguda, a não ser que haja dúvida diagnóstica, pois pode desencadear quadro de megacólon tóxico. O exame anatomopatológico do material obtido por biopsia do cólon pode mostrar abscessos de criptas e alterações crônicas, como ramificação de criptas, atrofia de glândulas e perda de células caliciformes, entre outras. Estes achados ajudam no diagnóstico diferencial com outras doenças agudas, como diarreias infecciosas.

Inexiste tratamento curativo para RCU, assim o mesmo **visa** tratar **a fase aguda e, após, manter a remissão por pelo menos 6 meses, evitando recidivas**. Seu maior **objetivo é reduzir a sintomatologia**, sendo necessário **assistência multidisciplinar integrada; adequada avaliação nutricional do doente; uso apropriado de medicamentos e, em casos graves, intervenção cirúrgica**. Embora o tratamento tenha possibilitado

uma melhora constante das taxas de mortalidade nos últimos 30 anos, **a RCU grave ainda tem uma taxa de mortalidade de até 2%. A mortalidade é diretamente influenciada pelo momento das intervenções, incluindo a terapia médica e a colectomia.**

O tratamento medicamentoso é feito de maneira a tratar a fase aguda e manter a remissão da doença, ou seja, remissão sintomática e endoscópica sem terapia com corticosteroide. São cinco **principais classes de medicamentos** utilizados: **5-aminosalicilato** (5-ASA); **corticosteroides** (hidrocortisona e prednisona); **imunossupressores** (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina); **antagonistas do fator de necrose tumoral, anti-TNF** (infliximabe); **outras terapias**. **A 5-ASA** oral e retal **é a terapia de primeira linha recomendada para a RCU leve a moderada, associada à corticosteroide para aqueles que não conseguem atingir a remissão**. Pacientes com **RCU moderada a grave** devem ser submetidos **a um tratamento com corticosteroides orais, com transição para 5-ASA, tiopurina (6-mercaptopurina), anti-TNF.** Uma das **pedras angulares** do manejo da RCU refratária é a **minimização da exposição crônica a esteróides. A escolha do tratamento alternativo** deve ser um **equilíbrio entre a potência do fármaco, o perfil de eventos adversos, a escolha do paciente, a idade, o sexo, a medicação atual e a resposta anterior à terapêutica e a presença ou ausência de sintomas extra-intestinais**. **O tratamento cirúrgico** é realizado pela **remoção completa do cólon e do reto,** está **indicado na falha do tratamento medicamentoso, em situações de emergência na presença de hemorragia, megacólon tóxico, obstrução ou perfuração intestinal ou em caso de pancolite com indicação de ressecção de um adenocarcinoma no reto distal**. As opções cirúrgicas devem ser discutidas com o paciente e seus familiares, sendo explicado o risco e sequelas possíveis.

No SUS o PCDT da RCU recomenda os medicamentos aminossalicilatos (5-ASA: mesalazina e sulfassalazina); corticóides (prednisona e hidrocortisona); imunossupressores e imunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina) incluídos no Componente Especializado fornecidos mediante atendimento aos critérios previstos na legislação pertinente, sendo um deles o atendimento às doenças (CID 10) autorizadas pela legislação vigente. Dessa forma, o SUS atende a estes pacientes, segundo o PCDT com aminossalicilatos e corticóides na fase aguda, sendo a prednisona a alternativa nos casos refratários aos aminossalicilatos. **Nos pacientes que não respondem completamente ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência, podem ser beneficados pela azatioprina ou 6-mercaptopurina.** Casos refratários a essa terapia devem ser tratados como sendo doença grave. Inexiste recomendação do uso de probióticos tanto na indução, quanto na manutenção de remissão. A ciclosporina venosa, seguida da ciclosporina oral está indicada a pacientes com refratariedade acentuada dose elevada de corticoide intravenoso ou na RCU forma fulminante. Pacientes que falharam a ciclosporina recomenda-se o infliximabe, alternativa eficaz e com uma boa chance (80%) de evitar colectomia conforme achado do ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase III, que incluiu pacientes com retocolite aguda grave ou moderadamente grave refratários ao tratamento com altas doses de corticoide intravenoso São aguardados estudos de custo-efeitividade entre estas duas alternativas, que se encontram em andamento. Os pacientes com RCU na sua forma grave, incluindo os casos suspeitos ou comprovados de megacólon tóxico, deverão ser atendidos em hospitais com experiência no tratamento desta situação clínica e alguns pacientes poderão necessitar de colectomia de urgência.

O estudos demonstram que o uso de imunossupressores na RCU como a azatioprina e a 6-mercaptopurina, está indicado em pacientes com dependência de corticóides ou refratários ao tratamento com estes, e na fase de remissão podem ser eficazes como terapia de manutenção para pacientes que falharam ou não conseguem tolerar mesalazina ou sulfasalazina, sendo também utilizado para reduzir a imunogenicidade aos biológicos quando usado concomitante a estes. Não há consenso quanto ao tempo de uso de 6-mercaptopurina, podendo ser administrada por períodos prolongados, ou suspensa após certo tempo, para ser reutilizada em caso de recidiva da atividade da moléstia. É recomendado que diante do uso continuado por longos períodos da azatioprina ou 6-mercaptopurina por longos períodos seja considerada a possibilidade de se realizar colectomia, como forma de evitar as complicações do uso continuado. Os eventos adversos da utilização da 6-mercaptopurina são: cefaléia, náuseas e vômitos, leucopenia, hepatite, pancreatite e linfoma (?). Vale comentar que estudos realizados nos últimos dois anos verificaram que existe a possibilidade de haver ação deficiente da 6-mercaptopurina em pacientes com alteração nos níveis da enzima tiopurina metiltransferase. Esse evento poderia ter relação com a origem do indivíduo e fatores genéticos envolvidos.

Conclusão: O caso em tela, trata-se de paciente apresentando RCU com pancolite, tendo feito uso de sulfasalzina, mesalazina e azatioprina, com reações adversas, necessitando mercaptopurina para controle de diarreia e hematoquezia como opção terapêutica restante.

No SUS o PCDT da RCU de 2002, recomenda no grupo de medicamentos imunossupressores e moduladores a 6-mercaptopurina, que está incluídos no Componente Especializado fornecidos mediante atendimento aos critérios previstos na legislação pertinente.

Assim esta solicitação **não trata da avaliação, sob o ponto de vista técnico científico, se o medicamento solicitado é o mais adequado/indicado e requer avaliação de imprescindibilidade ou não e se há alternativas de substituição no SUS. Trata-se de questão estritamente relacionada à gestão da assistência a saúde pública que foge à finalidade do NATJUS - TJMG, uma vez que a droga solicitada está contemplada no SUS para esta doença.**

IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS –CONITEC –105 Infliximabe para o tratamento da Retocolite Ulcerativa Grave refratária a corticoides e ciclosporina. Brasília, julho de 2014. 22p. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/24/Relatorio-Infliximabe-CP.pdf

2. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2015, Issue 8. Art. No.: CD007560. Disponível em:
DOI: 10.1002/14651858.CD007560.pub3.

3. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK.. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2016, Issue 5. Art. No.: CD000478. Disponìvel em: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000478.pub4/epdf/full.

4. Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES. Faculdade de Farmácia UFMG Síntese de evidências SE 01/2017

Vedolizumabe para o tratamento da retocolite ulcerativa. Belo Horizonte Janeiro – 2017. 18p. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492437204.pdf.

5. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Brasil. 20p. Disponível em: http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-retocolite-ulcerativa-livro-2002.pdf.

6. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Consulta Pública nº 14, de 31 de Julho de 2013. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. DOU de 01/08/2013 nº 147, Seção 1, pág. 51. Disponível em: http://sintse.tse.jus.br/documentos/2013/Ago/1/para-conhecimento/consulta-publica-no-14-de-31-de-julho-de-2013.

V – DATA:

30/11/2018 NATJUS - TJMG