



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

### **NOTA TÉCNICA**

#### **IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

**SOLICITANTE:** MM. Juíza de Direito Dra Maria Isabela Freire Cardoso

**PROCESSO Nº.:** 0118813472019813043

**SECRETARIA:** 2ª Vara Empresarial e de Fazenda Pública de Montes Claros

**COMARCA:** Montes Claros

#### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** C. G. P. F.

**IDADE:** 58 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento AZATIOPRINA 50MG

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: K 50.8

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Doença de Crohn

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 73.685

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002153

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:** Requisito informações acerca do medicamento pretendido, a patologia apresentada, bem como sobre o tratamento prescrito e competência para a sua realização.

#### **III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:**

Conforme documentos médicos e da Secretaria de Saúde do no do Estado de Minas Gerais, datados de 26/22/2018, 11/03/2019 e 12/06/2019, trata-se de CGPF, **58 anos com diagnóstico de Doença de Crohn há 20 anos, em tratamento e controle com uso de azatioprina. Em uso de azatioprina, 50mg/dia, 90 cap/mês, dispensada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde desde 2018. Sem a dispensação adequada em 2019 por falta do medicamento na farmácia do Almojarifado Central em Belo Horizonte/MG.**

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal imunomediada, incurável, caracterizada pelo acometimento segmentar,



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

**assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus.** De etiologia ainda desconhecida, esta condição é caracterizada por uma complexa interação entre fatores do meio ambiente, susceptibilidade genética e flora intestinal que contribuem para determinar uma resposta imune anormal e comprometimento da função da barreira epitelial. Geralmente a doença tem início na 2 e 3ª décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer idade. É responsável por morbidade e incapacidade significativas que aumentam com a progressão do dano intestinal. Apresenta períodos de atividade, remissão e recaída, tendo estágios descritos conforme o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: Úlceras aftosas, Nova fístula, Pioderma gangrenoso, Fissura anal, Abscesso, Artralgia, Uveíte, Eritema nodoso
	<b>Total</b>	<b>Soma dos escores das variáveis de 1 a 5</b>

Seu diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

sua sobreposição com as da retocolite ulcerativa, bem como a ausência ocasional de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum na ocasião do diagnóstico é diarreia crônica, seguida por sangramento (40% - 50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%) com impacto na qualidade de vida. O achado de fadiga, febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais são muito comuns. **A colonoscopia com duas biópsias de cinco sítios distintos, incluindo o íleo, é o método preferencial para o diagnóstico.** Tipicamente **este exame revela lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, que a biópsia podem mostrar alteração transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos.** Radiografia de trânsito de delgado, ou tomografia computadorizada enteral (TC enteral) ou ressonância magnética enteral (RM enteral) podem ser indicadas, se disponíveis e geralmente revelam o acometimento do intestino delgado e presença de fístulas. Em casos difíceis, a endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas pode ser útil para firmar o diagnóstico na presença de granulomas ou gastrite focal. Exames laboratoriais como elevação de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação podem auxiliar no diagnóstico.

A avaliação da extensão da doença e comprometimento do intestino delgado proximal é importante, pois influenciará na conduta terapêutica e no seguimento do paciente. **O tratamento da DC é complexo e definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções terapêuticas devem ser individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento, o que exige habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. Deve objetivar a indução da remissão clínica por pelo menos 6 meses, melhoria da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão com prevenção das recorrências.** Como medida não farmacológica o abandono do tabaco deve ser incentivado. **O tratamento**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

**clínico clássico é baseado no uso de aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores incluindo os biológicos.** Além dos efeitos de controlar a doença levando a sua remissão, o tratamento deve preocupar com a segurança e os custos da terapia a longo prazo capaz de prevenir as recaídas. **O tratamento cirúrgico é necessário para tratar** obstruções, **complicações supurativas** e doença refratária ao tratamento medicamentoso. Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento delas sem drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante 1 mês e a manutenção desse estado sem o novas fístulas por pelo menos 6 meses.

**Os fármacos imunossupressores como azatioprina, metotrexato e 6-mercaptopurina; e os fármacos biológicos como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustequinumabe, de forma isolada ou combinada, são usados para o tratamento da doença.** Os guias actuais de tratamento recomendam a intervenção precoce nos pacientes de alto risco com tratamento imunossupressor biológico que se apresentam com fenotipo de **enfermidade grave.**

**No Sistema Único de Saúde (SUS) o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn (PDCT da DC) define a doença, seu diagnóstico e manejo, incluindo a previsão de dispensação de drogas pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) de medicamentos usados em doenças raras, de baixa prevalência ou de uso crônico prolongado, com alto custo unitário.** Este protocolo reconhece que **o uso de sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais.** Também enfatiza que na literatura não há respaldo para a indicação de ácidos graxos, ômega 3,



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

probióticos, talidomida, ciclosporina, terapia tuberculostática ou nutricional em adultos com DC. O uso isolado de antimicrobianos deve ser restrito as suspeita de complicação infecciosa, como abscesso, e para o tratamento de fístulas. As escassas pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória não têm mostrado resultados conclusivos, além determinar efeitos deletérios como indução de resistência antimicrobiana e neuropatia periférica com metronidazol. **No tratamento de indução de remissão da DC na fase aguda leve a moderada pode ser usado sulfasalazina ou corticóides** porém para as doenças está indicado inicialmente a sulfasalazina ou corticosteroides, sendo a **sulfasalazina indicada na doença colônica** ou ileocolônica e o corticóide na ileal, já que a despeito da eficácia da sulfasalazina ser inferior aos corticóides, seu perfil de efeitos adversos melhor que dos corticosteroides, porém com efeito muito modesto quando comparado a placebo na forma ileal. Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave. **Pacientes com doença colônica** ou ileocolônica **que se tornem intolerantes ao uso da sulfasalazina** pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasia sanguínea, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave podem utilizar **mesalazina**, que tem na literatura tem **demonstrado efeito marginal nesta doença**. Pacientes com **doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona** ou mesmo metilprednisolona em altas doses com taxas de resposta de 80%-90%. Inexiste benefício em se associar aminossalicilato ao corticosteroide. Usualmente após 7 a 28 dias ocorre melhora dos sintomas podendo a dose do corticóide ser reduzida. **A azatioprina também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito**. Esse fármaco também é útil para pacientes



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

**com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão.** Falta de resposta clínica inicial à azatioprina pode se dever à variabilidade individual no metabolismo do fármaco por diferenças na atividade da enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT). **Pacientes que não respondem a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas, deve-se considerar a associação de alopurinol** e com concomitante redução de 50% na dose de azatioprina, já que **o alopurinol atua na via da TPM**, com resultante diminuição da atividade da doença. Esta ação do alopurinol pode levar a toxicidade medular, sendo contraindicada a associação em indivíduos com leucopenia prévia; ou que apresente leucopenia no decorrer do uso do seu uso. **Nos pacientes nos quais não é possível diminuir a dose de corticoesteroide sem que haja recidiva dos sintomas, cortico-dependentes deve-se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha.** Nos casos em que **não há resposta inicial com a azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol.** Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou exista história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular. **Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa aos corticosteroide após 6 semanas; à azatioprina mais alopurinol; ao metotrexato; com contraindicação ou intolerância a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF: infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol.** Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses, resposta esta definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB ou poderá ser continuada se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação, ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses. **Pacientes em tratamento de manutenção que**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF. Os riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande. O uso de infliximabe e azatioprina tem bons resultados para indução de remissão com maiores taxas de remissão livre de corticosteroide para infliximabe mais azatioprina comparado a apenas infliximabe. Considerando-se pacientes com e sem história de uso de anticorpos monoclonais, comparação indireta revelou que o adalimumabe é superior ao certolizumabe pegol para a indução de remissão. Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que o infliximabe é provavelmente superior ao adalimumabe e ao certolizumabe pegol para indução de remissão e de resposta clínica. Inexiste comparação direta entre infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro. Entretanto, com base em comparações indiretas por meio de meta-análise em rede, o infliximabe parece ser o agente biológico mais eficaz para a indução de remissão em pacientes sem história de uso prévio, ou seja, virgens de imunobiológicos. Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina. Um anti-TNF pode ser reiniciado em caso de recorrência. O uso prolongado de anti-TNF parece aumentar o risco de melanoma. A longo prazo, pode-se esperar redução das taxas de hospitalização e necessidade de cirurgia para tratamento da DC em caso de pacientes tratados com infliximabe. Há também evidência de redução da necessidade de cirurgia para usuários de adalimumabe conforme meta-análise em rede.

Pacientes com DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante serão tratados preferencialmente em hospitais terciários.



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

Devem receber hidratação, transfusões e suporte nutricional, se clinicamente indicados. **A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução.** Inicia-se o **tratamento com hidrocortisona, que após a melhora clínica e a retomada da via oral, passando, então, os pacientes a serem tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina; considerando adicionar alopurinol na ausência de resposta clínica após 10 semanas, ou metotrexato, especialmente para os com recaída precoce.** Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. **Inexistem estudos controlados sobre o uso de infliximabe, certolizumabe pegol ou adalimumabe nesta situação, não sendo, portanto, recomendado neste Protocolo.** Em quadros clínicos sugestivos de sub-oclusão crônica associado à desnutrição significativa, deve-se solicitar avaliação cirúrgica.

**A terapia indicada na fase de manutenção para prevenção das recorrências envolve os fármacos utilizados na fase de atividade. Pode-se iniciar com azatioprina. Inexiste benefício do uso de sulfassalazina ou mesalazina como profilaxia de recorrência após remissão clínica. Corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção.** Para os pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter este fármaco. **A azatioprina ou o metotrexato IM em monoterapia podem ser considerados para a manutenção de pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF. Em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e recorrências, recomenda-se utilizar drogas imunobiológicas. Essas devem ser usadas até sua falha (incluindo necessidade de cirurgia), com reavaliação de sua manutenção a cada 12 meses, considerando a remissão, riscos de efeitos adversos associados à manutenção do tratamento e riscos de recaídas associados à**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

**interrupção do tratamento.** Apesar de não haver na literatura comparações diretas entre os agentes, **não parece haver superioridade de um anti-TNF sobre outro**, entretanto, simulação de Monte Carlo por Cadeia de Markov **identificou o adalimumabe como o agente provavelmente mais eficaz das três opções na manutenção da remissão.** Ensaio clínico mostrou maior eficácia na manutenção de remissão clínica com infliximabe + azatioprina do que com cada um em monoterapia. Por outro lado, possível **somação de efeitos adversos, incluindo infecções e risco de neoplasias, deve ser considerada na associação de azatioprina com anti-TNF.** Inexiste comprovação de benefício com uso de metotrexato e terapia anti-TNF, não sendo recomendada.

**Recorrência pós-operatória pode incidir de 28% a 45% em 5 anos, estando indicado tratamento profilático para pacientes com ressecção ileocolônica e pelo menos um fator de risco para recorrência, com azatioprina. A azatioprina, a despeito de não ser formalizada sua indicação também pode ser usada.** Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF no tratamento de fístulas perianais simples. Nas fístulas perianais complexas (trans, supra ou extraesfincteriana), a terapia anti-TNF está indicada após a exclusão de sepse concomitante. Casos refratários devem ser tratados cirurgicamente. Inexiste ECR que tenha avaliado a eficácia de anti-TNF nas fístulas enterocutâneas, enteroentéricas, enterovesicais, ou enteroginecológicas.

**A droga azatioprina é usado como agente imunossupressor, análogo sintético da mercaptopurina, produzida na tentativa de impedir sua degradação metabólica e assim destituir seus efeitos antileucêmicos na medula.** Embora seus mecanismos precisos de ação ainda não tenham sido elucidados ela age: liberando a mercaptopurina, que atua como um antimetabólito de purina; bloqueando possivelmente os grupos - SH por alquilação; inibindo diversas vias na biossíntese de ácidos nucleicos, impedindo



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

a proliferação de células envolvidas na determinação e ampliação da resposta imunológica; danificando o ácido desoxirribonucléico (DNA), através da incorporação de tioanálogos da purina. **Encontra-se padronizada na Rename e disponibilizado pelo SUS por meio do CEAF para o tratamento da DC.**  
**Conclusão:** No caso em tela, trata-se de paciente **58 anos com diagnóstico de Doença de Crohn há 20 anos, em tratamento e controle com uso de azatioprina.** Tinha dispensação regular do medicamento em 2018 pelo CEAF do SUS. Teve a dispensação interrompida em 2019 por falta do medicamento na farmácia do Almojarifado Central em Belo Horizonte.

**A DC é uma doença inflamatória intestinal imunomediada, incurável cujos principais sintomas são diarreia crônica, sangramento, perda de peso e dor abdominal com impacto na qualidade de vida.**

**O tratamento é complexo e definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações.** As opções terapêuticas devem ser individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. **Corticóides como os glicocorticóides e a prednisona, fármacos imunossupressores como azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato; e os fármacos biológicos como infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e ustequinumabe, de forma isolada ou combinada, são usados para o tratamento da doença.**

**No SUS a azatioprina está incluído no PCDT da DC e o paciente faz jus ao medicamento tendo sua necessidade atendida por meio do fornecimento pelo CEAF - Almojarifado Central da farmácia de Minas. Assim a solicitação não se trata de medicamento não contemplado pelo SUS. A falta do fornecimento do medicamento pelo CEAF, trata-se de questão estritamente relacionada à gestão da assistência a saúde pública e tal questão foge à finalidade do NATJUS – TJMG.**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

### IV – REFERÊNCIAS:

1. Ministério da Saúde Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Portaria Conjunta no 10 de 02 de abril de de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília, 2017. 27p. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/420112-17-61-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-de-Crohn-27-11-2017-COMPLETA.pdf>.
2. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília, 2014. 164 p. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/06/Livro-2-completo-para-site-com-ISBN.pdf>
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020 [recurso eletrônico]. Brasília, 2020. 217p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_medicamentos\\_rename\\_2020.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf).
4. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. CONITEC Relatório de recomendação Relatório nº450 Maio/2019 Vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn. Brasília, Maio de 2019. 61p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Vedolizumabe\\_Crohn.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Vedolizumabe_Crohn.pdf).
5. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, Nguyen TM, Colombel JF. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2018; 5(5): Art. Nº: CD012540. Disponível em: <https://www.cochrane>



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Corregedoria Geral de Justiça  
Rua Goiás, 253, 8º andar, sala 801 - Belo Horizonte - MG  
CEP 30190-030 - Telefone (31) 32376282

[library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012540.pub2/epdf/full](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012540.pub2/epdf/full).

6. Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anticorpos anti-IL-12/23p40 para manutenção da remissão na doença de Crohn. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2019, Edição 12. Art. N°: CD012804. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012804.pub2/full?highlightAbstract=withdrawn%7Custekinumab%7Cdisease%7Cdiseas%7Ccrohn>.

### **IV – DATA:**

02/02/2021 NATJUS - TJMG