



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Vitor Luis de Almeida

PROCESSO Nº.: 5002498742021813.043

SECRETARIA: Juizado Especial 3 JD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: I. S. F.

IDADE: 42 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Azatioprina 50 mg

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10 M 35.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento da patologia

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 26.774

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2021.0002181

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informações a cerca do medicamento

III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO:

Conforme a relatório médico, datado de 11/11/2020, trata-se de ISF, **42 anos, com diagnóstico de Doença de Behçet apresentando vasculite com acometimento ocular desde 07/2018 e perda parcial da visão. Fez uso de prednisona. Necessita de azatioprina, uso oral por no mínimo 2 anos, devido a risco de cegueira.**

A doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, descrita 450 a.C. na Grécia Antiga e identificada pelo dermatologista turco Hulushi Behçet. Classicamente é descrita pela tríade de lesões orais, úlceras genitais e uveíte, mas pode afetar olhos; pele; pulmões; mucosas; articulações; trato gastrointestinal; sistema nervoso central (SNC) e sistema vascular, principalmente veias. Ocorre em todo

1/10



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

mundo, mas curiosamente, é mais prevalente ao longo da antiga Rota da Seda, incluindo países do extremo Oriente, Oriente Médio e da bacia do Mediterrâneo. **Acomete adultos jovens principalmente entre 18-40 anos de idade**, sendo comum na infância e adolescência quando é considerada doença de Behçet infanto-juvenil. O início dos sintomas geralmente ocorre entre os 20 e 40 anos de idade, homens e mulheres são acometidos de forma semelhante, mas homens jovens de origem asiática apresentam manifestações mais graves da doença. Diferentes genes aumentam o risco de desenvolver a doença de Behçet e acredita-se que fatores ambientais como infecções podem ajudar a desencadear a doença.

Sua **etiopatogenia é desconhecida e o diagnóstico permanece difícil, visto a diversidade de quadro clínico e escassez de exames laboratoriais que confirmem o mesmo. É baseado nas manifestações apresentadas pelos pacientes, obedecendo aos seguintes critérios** bem estabelecidos **pelo International Study Group of Behçet Disease:**

- na presença do pré-requisito de aftas orais recorrentes pelo menos 3 vezes ao ano acompanhados de dois dos seguintes sintomas:
- úlceras genitais com lesão ativa ou escarificada;
- lesões de pele como eritema nodoso, foliculite e ulcerações;
- **uveíte anterior e/ou posterior ou vasculite de retina;**
- reação de patergia (hiperreatividade cutânea à estímulos mecânicos inespecíficos).

As manifestações da DB ocorrem de forma recorrente, ou seja, em crises que melhoram com o tratamento e retornam após um período sem sintomas. A queixa mais importante é a presença de aftas recorrentes, bastante dolorosas, muitos anos antes do diagnóstico, que podem estar associadas ou não a úlceras genitais, lesões de pele,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

dores articulares, inflamação no olho, alterações neurológicas, intestinais, inflamação e trombose em veias, além da formação de aneurismas em diferentes artérias. As aftas afetam qualquer parte da cavidade oral e variam em número e tamanho, duram mais de uma semana e geralmente não deixam cicatriz. As úlceras genitais encontradas na virilha, períneo, região perianal, vulva, testículo ou pênis são mais dolorosas que as aftas, mas ocorrem em menor frequência em relação às aftas. As lesões de pele mais comuns incluem eritema nodoso que são nódulos dolorosos e avermelhados em pernas, lesões semelhantes a espinhas e as lesões pápulo-pustulosas que são pequenos caroços vermelhos e pequenas bolhas de pus. As queixas neurológicas são muito graves. Quando ocorrer dor de cabeça forte e que não melhora com analgésicos associada a sintomas parecidos com os de um derrame cerebral, é obrigatório o atendimento de urgência em pronto-socorro. Em outros casos, pode levar dificuldades de memória e raciocínio, que vão piorando ao longo do tempo. A presença de dor na barriga tipo cólica, diarreia e sangue nas fezes, mais comum em pacientes de origem japonesa, sugere acometimento intestinal pela doença sendo necessário realizar exames. A inflamação nos vasos sanguíneos pode levar a tromboses nas veias de qualquer parte do corpo, seja nas pernas, no abdome ou no interior do crânio. Aneurismas são raros, mas podem ser encontrados e são causados por inflamação da parede das artéria, principalmente nas artérias dos pulmões e às pernas.

Diferentes partes do olho podem ser inflamadas em pacientes com doença e os termos médicos para **essa inflamação são conhecidos por uveíte, vasculite na retina e vitreíte**. Quando o olho é inflamado, **pode haver apenas dificuldades para a visão, sem dor ou vermelhidão nos olhos. A inflamação no olho vista na DB pode levar à cegueira irreversível naqueles que não tratam corretamente. Em geral a uveíte**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

difusa e vasculite retiniana em cerca de 70% dos casos, sendo a uveíte um dos critérios maiores para o diagnóstico clínico dessa doença e podendo ser a manifestação inicial, muitas vezes precedendo os demais sintomas por vários anos. A uveíte é definida como a inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos que pode ser dividida em anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coróide e esclera). Uveítes com acometimento de mais de uma porção uveal são chamadas de pan-uveítes, apresentando geralmente acometimento bilateral. As uveítes são responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no ocidente, e aproximadamente 35% dos pacientes relatam baixa visão ou cegueira. O diagnóstico de uveíte é baseado em critérios clínicos, de acordo com o exame oftalmológico completo, com medida da acuidade visual, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria e fundoscopia direta e indireta. Portanto, é importante o paciente ter acompanhamento regular com oftalmologista e procurar atendimento médico sempre que sentir algum problema nos olhos. Muitas vezes, o reumatologista necessita do auxílio do oftalmologista para saber se há inflamação no olho e qual estrutura está inflamada.

Existem poucos estudos que abrangem a doença sendo necessário um maior esclarecimento devido à gravidade de suas sequelas pelo diagnóstico tardio e devido suas manifestações que diminuem a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento DB, é baseado na modulação inflamatória do próprio organismo com a introdução de medicações sistêmicas imunomoduladoras e anti-inflamatórias, e visa um controle de surtos da doença e o alívio dos sintomas. Envolve uso de corticoides e terapia modificadora da doença (TMD) com agentes imunossupressores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina e



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

metotrexate nas manifestações graves de inflamação do olho, neurológicas ou vasculares, podendo ser usado imunobiológicos, especialmente agentes anti-TNF α como infliximabe e etanercepte nos que não respondem aos imunossuppressores.

No caso das uveítes o tratamento é baseado na busca da homeostase imunológica do paciente, com a supressão da reatividade imune aberrante e a manutenção da integridade do sistema de defesa do hospedeiro durante o maior tempo possível. A principal classe de medicamentos para atingir esses objetivos são os glicocorticoides, representados pela prednisona. As desvantagens do uso desta classe são os efeitos adversos locais como aumento da pressão intraocular e catarata e sistêmicos como osteoporose, síndrome de Cushing, diabete melito, hipertensão arterial sistêmica, necrose asséptica de cabeça de fêmur e outros. Além dos efeitos adversos, eventualmente não ocorre controle adequado da doença com o uso isolado do glicocorticóide. A TMD, representada pelos anti-metabólicos, deve ser considerada na presença de má resposta a esteroides, recaídas prévias, evolução da doença e outras características sistêmicas associadas à DB. A decisão do momento do início das TMD nem sempre é simples. O raciocínio é ajudar no controle do processo inflamatório, prevenir ou reduzir a frequência de novas recidivas, reduzir a exposição a esteróides e possivelmente controlar as outras características sistêmicas dessa doença multissistêmica. Assim o uso de imunossuppressores de diferentes classes apresenta um papel importante no controle de uveítes, não só como redutores da dose ou poupadores de glicocorticoides, mas como adjuvantes no controle inflamatório nas seguintes situações:

- falha de resposta ao glicocorticóide em monoterapia;



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

· **necessidade de dose de glicocorticoide com toxicidade intolerável** para o controle da doença;

· **necessidade de uso crônico em longo prazo de glicocorticoides;**

· **uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.**

Geralmente, dos TMD, **os imunossupressores apresentam efeito terapêutico pleno após algumas semanas de uso, motivo pelo qual o tratamento é iniciado simultaneamente ao glicocorticoide sistêmico, que tem sua dose progressivamente reduzida ou descontinuada após a estabilização da doença.** Diversos estudos mostraram a eficácia e segurança dos variados imunossupressores no tratamento de doença ocular inflamatória. Há inúmeros estudos reforçando o uso de **inibidores das células T ou inibidores da calcineurina, representados pela ciclosporina, no tratamento de uveítes.** Ensaio clínico randomizado demonstraram eficácia superior da ciclosporina sobre o uso isolado de glicocorticoide, colchicina, placebo e clorambucil no controle de uveíte na DB. A associação de ciclosporina e glicocorticoide obteve resultados ainda melhores no controle da inflamação ocular. **Estudos de coorte, séries de casos não controladas e artigos de revisão também apontam para a eficácia da ciclosporina em uveítes refratárias, na DB. Antimetabólitos, representados pela azatioprina, também mostram-se eficazes no controle de uveítes.** Um ensaio clínico randomizado em pacientes com DB demonstrou eficácia da azatioprina na redução da incidência de doença ocular e no acometimento do segundo olho, bem como controle da uveíte com redução do número de episódios de hipópio. Outro estudo, do tipo coorte e realizado em 1997 com acompanhamento médio de oito anos, mostrou **eficácia da azatioprina no controle da diversos tipos de uveíte.** Séries de casos e estudos não controlados colaboram para a evidência de benefício no uso de azatioprina em



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

pacientes com uveíte refratária, coroidite serpiginosa, coroidite multifocal, **DB**, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, e Pars Planitis, fazendo referência de sucesso no uso de azatioprina em monoterapia ou associada a ciclosporina ou glicocorticoide. **Imunossuppressores biológicos** antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (**anti-TNF**), **representados pelo adalimumabe, apresentam eficácia no controle adicional de uveítes refratárias aos tratamentos com glicocorticoides sistêmicos, bem como com imunossuppressores não biológicos.** Um ensaio clínico randomizado, realizado em pacientes com uveíte intermediária, posterior e pan-uveíte não infecciosas, demonstrou menor risco de reativação da uveíte e comprometimento visual nos usuários do adalimumabe em comparação ao placebo.

No Sistema Único de Saúde (SUS) o tratamento da uveíte é previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Uveíte, que inclui os pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de uveíte não infecciosa, de evolução crônica e grave, com risco potencial de perda funcional como a da DB. No PCDT o tratamento proposto inclui o uso de corticóide, imunossuppressores: inibidores de células T ou da caliceína (ciclosporina), anti-metabólicos (azatioprina) e biológicos (adalimumabe). Para o uso dos imunossuppressores ciclosporina e azatioprina, além do diagnóstico confirmado de uveíte não infecciosa, deve haver:

- Indicação de uso crônico em longo prazo de glicocorticoide sistêmico (superior a 3 meses);
- Falha na terapêutica com glicocorticoide sistêmico em monoterapia;
- Toxicidade aguda, crônica presente ou presumida ou contraindicação ao uso de glicocorticoide por qualquer via de administração;
- **Diagnóstico de uveítes sabidamente graves, como doença de Behçet,**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas; ou

- Uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.

Para uso de adalimumabe, além de paciente adulto e diagnóstico confirmado de uveíte não infecciosa, deve haver:

- Tratamento com imunossupressor prévio, não corticoide, descontinuado por falta de eficácia, intolerância ou toxicidade;

- Contraindicação aos imunossupressores não corticoides e não biológicos;

- Doença de Behçet com uveíte posterior bilateral ativa com alto risco de cegueira ou associada com doença sistêmica em atividade.

Vale ressaltar que a disponibilização de azatioprina para a uveíte na DB no SUS, é feita pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Conclusão: trata-se de paciente de **42 anos**, com DB apresentando **vasculite com acometimento ocular desde** **Necessita de azatioprina**, uso oral **por no mínimo 2 anos**, devido a risco de cegueira.

A DB é uma doença rara e pode acometer a visão com inflamação do olho chamada de uveíte. A inflamação no olho vista na DB pode levar à cegueira irreversível naqueles que não tratam corretamente. O tratamento da uveíte na DB é feito, basicamente, com drogas imunossupressoras e corticosteróides. No SUS, o PCDT de uveíte não infecciosa que aborda o acometimento ocular da DB com uso de corticóides, azatioprina e ciclosporina e adalimumabe. Vale ressaltar que a disponibilização de azatioprina para esta doença feita por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

Assim o tratamento proposto da uveíte na DB é uma abordagem já contemplada no SUS inclusive previsto em PCDT, sendo esta demanda questão estritamente relacionada a gestão de assistência saúde pública, o que foge a finalidade do NATJUS -TJMG.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

IV – REFERÊNCIAS:

- 1- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Posteriores não Infeciosas - Brasília, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_UvetesNaoInfeciosas_CP29_2019.pdf.
- 2- Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1158, de 18 de Novembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Posteriores não Infeciosas – Brasília, 2015. 16p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_uvetes-posteriores-2015.pdf.
- 3- Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease - a contemporary review. **J Autoimmun.** 2009; 32 (3-4): 178-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aut.2009.02.011>.
- 4- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Yurdakul S, Lovatt GE, Yazici B, Somani S, Müftüglü A. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. **N Engl J Med.** 1990; 322(5):281-5. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199002013220501?articleTools=true>.
- 5- Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, Senocak M, Yazici H. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. **Arthritis Rheum.** 1997;40(4):769-74. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.1780400425>.
- 6- Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA,



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Nussenblatt RB, Suhler EB. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. **Am J Ophthalmol.** 2009;148(4):500-9.e2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2753718/pdf/nihms-129292.pdf>.

7- Davatchi F, Abdollahi SB, Shams H, Shahram F, Nadei A, Chams-Davatchi C, Faezi T, Akhlaghi M, Ghodsi Z, Ashofteh F, Mohtasham N. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behcet's disease: longitudinal study of up to 10 years. **Inter J Rheum Dis.** 2014;17(4):444-52. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.12248>.

8- Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2020 – Brasília, 2019. 217p. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Rename-2020-final.pdf>.

V - DATA:

13/04/2021 NATJUS - TJMG