

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juíza de Direito Dra. Mario Verceses da Silva Maia

PROCESSO Nº.: 50005880820228130132

CÂMARA/VARA: Vara Única

COMARCA: Carandaí

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: A. R.

IDADE: 43 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Azatioprina

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID 10: M 35.2

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Doença de Behçet

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 25.834

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002844

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

O medicamento Azatioprina 50mg é indicado para o tratamento de paciente portadora de doença de Behçet, estando em uso de corticoíde, dose alta, sem resposta efetiva? Laudo médico afirma que a paciente já apresenta várias feridas na boca e região genital, o que prejudica sua vida diária e seu bem estar.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme relatório médico datado de 29/04/2022, trata-se de AR, 43 anos, com diagnóstico de **Doença de Behçet**. Faz uso de doses elevadas de corticoide, evoluindo com refratariedade a corticoide VO isolado. Apresenta lesões aftosas graves na região oral de forma difusa incluindo lábios e região vaginal, causando dificuldade no dia a dia da paciente. **Necessita do uso de azatioprina, para melhora clínica do paciente impactando sua qualidade de vida.**

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 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. Sua **etiopatogenia é desconhecida** e u diagnóstico obedece a critérios bem estabelecidos pelo International Study Group of Behçet Disease, a saber:

- 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).

A manifestação neurológica da doença com acometimento do SNC, denominada de neuro Behçet (DNB), é considerada a forma mais grave da doença. Embora a DNB seja relativamente incomum, os neurologistas precisam considerá-la no diagnóstico diferencial de distúrbios inflamatórios, infecciosos ou desmielinizantes do SNC. Normalmente se manifesta 2 a 6 meses após o início dos sintomas e é incomum na infância e adolescência. Seu diagnóstico é estabelecido quando na presença dos critérios de DB **associam-se sinais neurológicos objetivos de uma síndrome neurológica secundária a DB reforçada por alterações ao exame clínico e/ou de imagem.** A alteração patológica central é constituída por um processo vasculítico, nem sempre demonstrável SNC, com meningoencefalite neutrofílica ou linfocítica crônica e múltiplos focos necróticos, principalmente em tronco encefálico e núcleos da base. As complicações vasculares podem ocorrer por atividade pró-coagulante

anormal, com um papel primário ou secundário à ativação pela célula endotelial. Na DNB o SNC é o local mais acometido habitualmente, existindo dois subtipos principais de NBD: parênquimatoso, processo meningo-encefálico inflamatório e não-parenquimatoso, que ocorre secundariamente ao envolvimento vascular. Estes diferem pelas características clínicas, laboratoriais, neuro-radiológicas, patológicas e prognósticas. A DNB parenquimatosa geralmente apresenta início subagudo da síndrome do tronco encefálico, com ou sem outras características, hemisférica cerebral ou síndrome da medula espinhal, e a fraqueza piramidal, dores de cabeça, alterações comportamentais, alterações esfínterianas e oftalmoplegia. Nas alterações de comportamento destacam-se: prejuízo da memória e alterações da personalidade (apatia, desinibição), podendo ocorrer dificuldade para realizar tarefas ligadas ao lobo frontal, déficit de atenção e, mais raramente, de cognição. A forma não parenquimatosa comumente se apresenta com cefaleia e características visuais secundárias à hipertensão intracraniana, geralmente devido à trombose venosa cerebral. Também pode apresentar-se como um acidente vascular cerebral agudo relacionado a trombose arterial, dissecação ou aneurisma, embora isso seja incomum. A parenquimatosa geralmente segue um padrão de remissão recidivante ou curso progressivo primário/secundário e a não parenquimatosa pode ser monofásica, mas pode recorrer. Apresentação mista parenquimatosa e não parenquimatosa pode ocorrer. Não há um marcador sorológico para DB e, por isso, é chamada de doença soro-negativa. Os exames complementares servem para afastar outras causas reumatológicas, infecciosas, outras patologias de envolvimento ocular e neurológico que possam simular o quadro. A ressonância magnética contrastada pode mostrar anormalidades do SNC como aumento do sinal em tronco encefálico, diencéfalo e hemisférios cerebrais principalmente na forma parenquimatosa aguda/subaguda e na trombose de veia. O exame de líquido pode mostrar pleocitose e elevação de proteínas na forma parenquimatosa e aumento da pressão liquórica na

não parenquimatosa. O teste da patergia é simples e tem um papel bem estabelecido no diagnóstico da DB, pois um resultado positivo, na presença de sintomas de DB, contribui significativamente para o diagnóstico. Outros exames não tem um papel bem estabelecido na DNB como teste do HLA-B51, PCR, VHS, testes neurofisiológicos e biopsia neural.

O tratamento é feito, basicamente, com imunossupressores e corticosteróides, entretanto, não há evidências de nível I sobre as opções de tratamento do DNB. As recomendações de abordagem baseiam-se principalmente em dados observacionais. Na forma parenquimatosa a maioria dos neurologistas com experiência no manejo da DNB **trata uma recidiva ou apresentação aguda com infusões diárias de metil prednisolona, seguidas por um curso de corticosteróides orais** em paralelo ao tratamento dado para outras recidivas neuroinflamatórias do SNC. Estudos retrospectivos mostraram que dois terços dos pacientes com lesões no tronco encefálico ou lesões cerebrais apresentam boa recuperação em resposta aos ciclos de esteróides, mas o outro terço tem recidiva de recaídas ou curso progressivo. **Terapia modificadora da doença (TMD), representada pelos anti-metabólicos, deve ser considerada após recidiva significativa no parênquima,** dependendo da gravidade, **má resposta a esteroides, recaídas neurológicas 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 neurológicas, reduzir a exposição a esteróides** e possivelmente **controlar as outras características sistêmicas dessa doença multissistêmica.** Por causa de seu perfil de efeitos colaterais relativamente previsível e baixo, **a azatioprina é comumente usada como a primeira droga de escolha nas TMD,** em muitos centros para as manifestações graves de DB, incluindo NBD. Existem outras publicações relatando sucesso com **TMD alternativos para NBD, incluindo micofenolato**

mofetil, metotrexato, clorambucil e ciclofosfamida. A ciclosporina, eficaz no tratamento da DB ocular, é associada a maior risco de desenvolvimento de DCN não sendo indicada nesta manifestação. Os agentes anti TNF têm sido usados e o infliximabe foi relatado como eficaz no tratamento da DNB, com obtenção de resultados favoráveis e benefícios contínuos em estudos de acompanhamento em períodos de 1 e 4 anos, sendo a experiência com seu uso maior do que a com etanercepte, tocilizumabe e interferon alfa. O adalimumabe tem sido relatado como uma alternativa eficaz ao infliximabe.

O prognóstico é ruim quando há envolvimento parenquimatoso do SNC, aumento de proteína e/ou de células no LCR, lesão do tronco cerebral ou mielopatia, **progressão precoce da doença**, curso progressivo primário (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos em meses ou anos, sem ataques precedentes) ou secundário (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos, após, no mínimo, um ataque prévio ou progressão step-wise se houver mais de um ataque), recaída durante a redução do uso de drogas e recidivas frequentes. **Quando uma ou mais características de mau prognóstico são encontradas é importante considerar a antecipação de um TMD.**

O Sistema Único de Saúde (SUS), considera esta doença no painel de doenças raras e para tal ainda não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica para sua abordagem. Existe apenas o PCDT de uveíte não infecciosa que aborda o acometimento ocular da DB com uso de corticóides, azatioprina e ciclosporina ou glicocorticoide. Assim pode se inferir a disponibilização de azatioprina para esta doença por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Entretanto não há citação no SUS do uso do infliximabe em relação a DB. O infliximabe está disponível no SUS, conforme os PCDT para tratamento da artrite reumatóide da doença de Crohn por meio do CEAF

Conclusão: trata-se de paciente com 43 anos, com Doença de Behçet.

Faz uso de doses elevadas de corticoide, cursou com refratariedade. Apresenta lesões aftosas graves na região oral, de forma difusa incluindo lábios e região vaginal, causando dificuldade no seu dia a dia. Necessita do uso de azatioprina, para melhora clínica do paciente impactando sua qualidade de vida.

A DB é uma doença rara e sua forma DNB é considerada grave. Não há evidências de nível I sobre as opções de tratamento do DNB as recomendações do Consenso Internacional baseiam-se principalmente em dados observacionais. Este consenso recomenda o uso de corticóides e drogas imunossupressoras. O TMD é indicado em quadros com sinais de mau prognóstico como recidivas frequentes, progressão precoce da doença como a esta paciente. A azatioprina é recomendada como TMD de primeira linha e suas alternativas incluem micofenolato mofetil, metotrexato e ciclofosfamida. Os agentes anti TNF tem sido usados e o infliximabe foi relatado como eficaz no tratamento da DNB, com obtenção de resultados favoráveis e benefícios contínuos em estudos de acompanhamento em períodos de 1 e 4 anos.

No SUS a droga requerida: azatioprina está inscritas na RENAME e é disponibilizada por meio do CEAF. Entretanto ainda não existe PCDT que abordagem a DNB. Há citação apenas do acometimento ocular pela DB no PCDT de uveíte que disponibiliza azatioprina e ciclosporina para este fim.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CC, Houman H, Mahr A, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Al-Araji A. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: International Consensus Recommendations. **J Neurol**. 2014; 261:1662–76. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155170/pdf/415_2013_Article_7209.pdf.

2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos

Estratégicos. Comissão nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas das Uveítes Posteriores não Infecciosas – Brasília, 2019. 29p. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDDT_UvetesNao Infecciosas_CP29_2019.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) Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais RENAME 2022 – Brasília, 2022. 181p. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf.

V – DATA:

23/05/2022 NATJUS - TJMG