



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT- FEDERAL Nº 0387/2018

Rio de Janeiro, 17 de maio de 2018.

Processo nº 5001055-96.2018.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do 1º Juizado Especial Federal, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento Azatioprina.

I – RELATÓRIO

1. Em formulário médico da Defensoria Pública da União no Rio de Janeiro (pdf: 1_ANEXO2_fls. 01 a 04; ANEXO3_fl. 01), preenchido em 08 de março de 2018, pela médica [REDACTED] (CREMERJ: [REDACTED]), a Autora apresenta **Síndrome de Sjögren**. Necessita do medicamento **Azatioprina 150mg/dia** para uso contínuo. Relata que a eficácia do tratamento padronizado pelo SUS foi ótima com controle da doença, e envolvimento renal com o uso de **Azatioprina**. O caso configura urgência; se não for submetida ao tratamento indicado pode sofrer como consequência comprometimento renal evoluindo para doença renal crônica e necessitando de diálise. Elucida ainda que a doença renal crônica acarreta em risco para doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M35 – Outras afecções sistêmicas do tecido conjuntivo**.

2. De acordo com documento médico e receituário do Hospital Federal dos Servidores do Estado (pdf: 1_ANEXO7_fls. 01 e 02), emitido em 25 de janeiro de 2018 e não datado, e Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (pdf: 1_ANEXO7_fl.03), não datado, emitidos pela médica supramencionada, a Autora apresenta **Síndrome de Sjögren com tubulopatia renal**, necessita de **Azatioprina 175mg/dia** para controle de sua doença. A ausência deste medicamento implica em progressão da doença com grave comprometimento renal em paciente com prévia **doença renal classe IV**. Informa que a Autora realizou tratamento prévio com Hidroxicloroquina e Prednisona. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **M35.0 – Síndrome Seca (Sjögren)**, e prescrito, o medicamento:

- **Azatioprina 50mg – tomar 04 comprimidos (200mg)/dia.**

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.

2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 740, de 27 de março de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. A **Síndrome de Sjögren (SS)** é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de provável etiologia autoimune. As glândulas lacrimais e salivares são os principais órgãos afetados pela infiltração linfo-plasmocitária, originando disfunções que desencadeiam quadro clássico de xerofthalmia (olhos secos) e xerostomia (boca seca). Outras glândulas exócrinas também podem ser acometidas como o pâncreas, glândulas sudoríparas, glândulas mucosas dos trato respiratório, gastrointestinal e uro-genital. A **SS** pode existir como doença primária das glândulas exócrinas (SS primária) ou estar associada a outras doenças auto-imunes como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica progressiva, esclerodermia, doença de Graves, dentre outras (SS secundária). Embora pessoas de todas as idades possam ser afetadas, a doença tem maior incidência entre indivíduos na quarta e quinta décadas de vida, sendo as mulheres mais acometidas do que os homens¹.
2. Embora o alvo principal na **SS** sejam as células epiteliais das glândulas exócrinas, também podem ocorrer complicações em outras partes do organismo, como articulações, músculos, pulmões, rins, tireoide, fígado, pâncreas, estômago, nervos e cérebro, provocando sinais e sintomas diversos de acordo com os órgãos envolvidos. Em relação às manifestações do aparelho urinário, as situações mais comuns são a acidose tubular renal distal e a nefrite intersticial; estas lesões podem conduzir à litíase renal e diminuição da função renal².
3. O **envolvimento renal** na **SS** foi primeiramente descrito na década de 1960, com relatos de defeitos tubulares típicos. O **acometimento tubular renal** na **SS** envolve a ocorrência de **nefrite tubulointersticial**, que pode causar diferentes complicações na função tubular renal, como a acidose tubular distal, diabetes insípido nefrogênica, disfunção tubular proximal, além de outros defeitos tubulares adquiridos³.

¹FELBERG, S.; DANTAS, P. E. C. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, São Paulo, v. 69, n. 6, p. 959-963, Dec. 2006. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27492006000600032&script=sci_arttext>. Acesso em: 17 mai. 2018.

² NÚCLEO DE ESTUDOS DE DOENÇAS AUTOIMUNES – SOCIEDADE PORTUGUESA DE MEDICINA INTERNA. Síndrome de Sjögren. Disponível em: < <https://www.nedai.org/sindrome-de-sjogren/>>. Acesso em: 17 mai. 2018.

³ EVANS, R.; et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology, v. 54, p. 1541-1548, 2015. Disponível em: < <https://www.nedai.org/sindrome-de-sjogren/>>. Acesso em: 17 mai. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

4. A **doença renal crônica** consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). A **fase IV** corresponde à insuficiência renal severa ou clínica. Neste momento o paciente já sofre com a disfunção renal, e apresenta sinais e sintomas marcados de uremia. Dentre estes a anemia, hipertensão arterial, edema, fraqueza, mal-estar e os sintomas digestivos são os mais precoces e comuns. Corresponde à faixa de ritmo de filtração glomerular entre 15 e 29 mL/min/1,73m².⁴

DO PLEITO

1. A **Azatioprina** é um fármaco imunossupressor derivado imidazólico da mercaptopurina. Utilizado isolado ou mais comumente em combinação com corticosteroides e/ou outros procedimentos, tem sido usado com benefício clínico (o qual pode incluir redução de dose e/ou descontinuação de corticosteroides) em certo número de pacientes com as seguintes doenças: artrite reumatoide grave; lúpus eritematoso sistêmico; dermatomiosite/ polmiosite; hepatite crônica ativa autoimune; pênfigo vulgar; poliarterite nodosa; anemia hemolítica autoimune; púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária crônica⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Primeiramente, cumpre esclarecer que em consulta ao nosso banco de dados foi identificada a entrada do **Processo nº 5002631-27.2018.4.02.5101** com trâmite na **4ª Turma Recursal – 1º Juiz Relator, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro**, ajuizado pela mesma Autora – **Maria das Graças dos Santos Ferreira** com mesmo pleito, sendo emitido para o referido processo o **PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0389/2018**.

2. Cabe destacar que o medicamento pleiteado **Azatioprina 50mg não possui indicação em bula⁶** para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora - **Síndrome de Sjögren com tubulopatia renal** (pdf: 1_ANEXO2_fl. 02 e 04; ANEXO3_fl. 01; ANEXO7_fl. 01). Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como "*off label*".

3. O uso *off-label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora (no Brasil a ANVISA), ou seja, não tem aprovação em bula para o tratamento de determinada patologia. Porém isso não implica que seja incorreto. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. A classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar⁶.

4. Segundo Valim e colaboradores (2015), foram propostas recomendações pela Comissão de Síndrome de Sjögren da Sociedade Brasileira de Reumatologia para

⁴ JUNIOR, J.E.R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v. 26 (3 suppl 1), n. 3, 2004. Disponível em: <http://www.jbn.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1183>. Acesso em: 17 mai. 2018.

⁵Bula do medicamento Azatioprina por Fundação para o Remédio Popular - FURP. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10990662015&pIdAnexo=3005887>. Acesso em: 17 mai. 2018.

⁶ ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Uso off label* de medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2863214&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=uso-off-label-de-medicamentos&inheritRedirect=true>. Acesso em: 17 mai. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

tratamento da Síndrome de Sjögren, baseadas em uma revisão sistemática da literatura e opinião de especialistas na ausência de artigos sobre o assunto. Nesta publicação foi relatado que para o tratamento no caso de manifestações renais glomerulares e tubulointersticiais, considerando opiniões de especialistas, altas doses de glicocorticoides podem estar indicadas, com ou sem associação de outros agentes imunossupressores. No caso de glomerulonefrite, a associação de metilprednisolona intravenosa com ciclofosfamida é recomendada. Azatioprina e ciclosporina podem ser opções de tratamento em casos leves a moderados; em casos refratários, deve ser considerado o uso de Rituximabe⁷.

5. De acordo com recomendação da Sociedade Americana de Reumatologia, Hidroxicloroquina, medicamento utilizado no tratamento do lúpus e artrite reumatoide, pode ser útil para alguns pacientes portadores de síndrome de Sjogren. Pacientes com sintomas sistêmicos sérios, apesar de raros, como febre, rashes, dor abdominal, ou problemas pulmonares ou renais, podem requerer tratamento com corticosteroides como prednisona e/ou agentes imunossupressores como metotrexato, azatioprina, micofenolato e ciclofosfamida⁸.

6 De acordo com as Novas Diretrizes para o Tratamento da síndrome de Sjogren de 19/05/2017, o uso da Azatioprina pode ser considerada se hidroxicloroquina ou metotrexato ou corticoides em curto prazo ou leflunomida ou sulfasalazina não forem eficazes no tratamento da dor inflamatória musculoesquelética em Sjogren primário⁹.

7. Tendo em vista o exposto e o relato médico no qual consta que a Autora já fez tratamento com Hidroxicloroquina e Prednisona (corticoide) (pdf: 1_ANEXO7_fl.03), este Núcleo entende que, o medicamento pleiteado Azatioprina 50mg pode ser utilizado para o manejo do quadro clínico que a acomete - Síndrome de Sjögren com tubulopatia renal (pdf: 1_ANEXO2_fl. 02 e 04; ANEXO3_fl. 01; ANEXO7_fl. 01).

8. Quanto à disponibilização através do SUS, Azatioprina 50mg (comprimido) é padronizado pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), obedecendo ao preconizado em Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017. No entanto, conforme disposto no Título IV da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelece as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, cabe esclarecer que os medicamentos do CEAF somente serão autorizados e disponibilizados para as doenças descritas na Classificação Estatística Internacional de Problemas e Doenças Relacionadas à Saúde (CID-10) autorizadas. Assim, cumpre esclarecer que os diagnósticos atribuídos a Autora não estão contidos no rol de doenças cobertas para a dispensação do medicamento Azatioprina, inviabilizando, portanto, o acesso ao referido medicamento por vias administrativas.

9. Considerando o quadro clínico da Autora, verificou-se que no rol de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, emitidos pelo Ministério da Saúde¹⁰, não consta o Protocolo que verse sobre Síndrome de Sjögren – patologia que acomete a Autora e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

⁷ VALIM, V., et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. Rev Bras Reumatol, v. 55, n. 5, p. 446-457, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n5/en_0482-5004-rbr-55-05-0446.pdf>. Acesso em: 17 mai. 2018.

⁸ AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY. Sjogren's Syndrome. Disponível em: <<https://www.rheumatology.org/1-Am-A/Patient-Caregiver/Diseases-Conditions/Sjogrens-Syndrome>>. Acesso em: 17 mai. 2018.

⁹ Síndrome de Sjogren: Novas diretrizes de tratamento para manifestações reumatológicas. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/sindrome-de-sjogren-novas-diretrizes-de-tratamento-para-manifestacoes-reumatologicas/>>. Acesso em: 17 mai. 2018.

¹⁰ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>> Acesso em: 17 mai. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

10. Acrescenta-se que a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) até o momento não avaliou o uso de **Azatioprina** para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora¹¹.

11. Cabe salientar que o medicamento pleiteado Azatioprina foi prescrito de formas divergentes, a saber:

- Pdf:1_ANEXO2_fl. 2 – 08/03/2018:
150mg ao dia;
- Pdf:1_ANEXO7_fl. 1 – 25/01/2018:
175mg ao dia;
- Pdf:1_ANEXO7_fl. 2 – não datado:
200mg ao dia (4 comprimidos de 50mg).

12. Considerando o exposto, é essencial que o médico assistente esclareça dose e posologia necessários para a Autora, a fim de que esta receba o tratamento mais adequado.


13. Em caráter informativo vale destacar que, conforme bula do medicamento pleiteado⁹, existem sugestões de que a toxicidade da Azatioprina pode aumentar com a presença de insuficiência renal (conforme relato médico, a Autora apresenta doença renal classe IV, além de tubulopatia renal - pdf: 1 (pdf: 1 ANEXO2 fl. 02 e 04; ANEXO3 fl. 01; ANEXO7 fl. 01), mas estudos controlados não confirmaram essa possibilidade. Todavia, a bula do medicamento recomenda "reduzir as dosagens usadas ao limite mínimo da faixa de doses terapêuticas e monitorar cuidadosamente a resposta hematológica. As dosagens devem ser reduzidas novamente caso ocorra toxicidade hematológica"⁵.


14. Com relação ao questionamento referente ao menor custo para o benefício pretendido, salienta-se que informações relativas a custo de medicamentos não constam no escopo de atuação deste Núcleo.

É o parecer.


Ao 1º Juizado Especial Federal, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.


MONÁRIA CURTÝ NASSER ZAMBONI
Nutricionista
CRN4: 01100421


RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF- RJ 8626
Mat.: 5516-0


JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF-RJ 22.383

MARCELA MACHADO DURAQ
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6


CISALPINA PIRES DE O LIMA
Médica
CRM-RJ 37210-7

FLÁVIO AFONSO BADARÓ
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

¹¹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>. Acesso em: 17 mai. 2018.
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO /SJ/SES