



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1245/2019

Vitória, 08 de Agosto de 2019

Processo nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED]

O presente parecer técnico visa a atender a solicitação de informações técnicas do 2º Juizado Criminal e da Fazenda Pública – Comarca de Aracruz, MMº. Juiz de Direito Dr. Grécio de Nogueira Grégio, sobre o medicamento: **Azatioprina 50mg**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Petição Inicial, a Autora é portadora de hepatite auto-imune c/ curticitosol positivo, necessitando portanto do medicamento **Azatioprina 50mg**. Relata que a Autora buscou a Secretaria de Saúde e a AMA para realizar o pedido, por se tratar de medicamento padronizado, porém a morosidade dos trâmites internos dos requeridos fez com que esses exigissem da requerente a atualização dos exames, e que não possui condições de arcar com o custo dos mesmos por estar desempregada.
2. Às fls. 14 e 15 consta laudo médico, onde relata paciente portadora de hepatite auto-imune c/ curticitosol positivo, auto? positivo, biópsia hepática compatível com diagnóstico acima, a qual foi realizada após 6 meses de ALT e AST persistentemente elevadas, sem outro motivo etiológico. Iniciei prednisona 15mg/dia e aos 30 dias as transaminases normalizaram, o que corrobora para o diagnóstico de hepatite auto-imune. Paciente apresenta ainda hipotireoidismo. Prescrevo azatioprina para reduzir dose do corticoide.
3. Às fls. 16 consta receituário com prescrição dos medicamentos prednisona 5mg/cp e azatioprina 50mg/cp.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT

4. Às fls. 35 consta LME preenchido pela gastroenterologista, com prescrição do medicamento Azatioprina 50mg, hepatite autoimune CID K75.4.
5. Às fls. 17, 18 e 19 consta biópsia hepática, realizada 30/08/2018 e 23/10/2018.
6. Às fls. 20 à 33 contam exames laboratoriais, feitos pelo plano de saúde Unimed.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT

medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantas da RENAME vigente no SUS.

5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.
6. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT

DA PATOLOGIA

1. A hepatite auto-imune (HAI) é uma doença inflamatória contínua do fígado, com início e duração variáveis, desencadeada por fatores desconhecidos. Constitui uma síndrome caracterizada pela presença de elementos clínicos, bioquímicos, sorológicos e histológicos que sugerem reação imunológica contra antígenos do hospedeiro, levando a danos celulares irreversíveis. Acomete na maioria das vezes pacientes jovens, do sexo feminino, e caracteriza-se pela presença de hipergamaglobulinemia, auto-anticorpos circulantes não-órgão específicos e alterações histológicas com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, hepatite por interface e presença, na maioria das vezes, de rosetas de hepatócitos. A resposta terapêutica a corticosteróides ocorre em mais de 80% dos casos, havendo remissão clínica, laboratorial e terapêutica. Pode haver associação com outras doenças auto-imunes extra-hepáticas (tireoidite autoimune, artrite, anemia hemolítica e glomerulopatias). Na infância, é considerada entidade rara, correspondendo a cerca de 10% dos pacientes com doença hepática crônica.
2. No Brasil, também é considerada uma doença rara, acometendo cerca de 5- 10% das doenças hepáticas nos principais centros de gastroenterologia do país⁷. Segundo dados da Unidade de Fígado e do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas de da FMUSP, São Paulo, a HAI corresponde a menos de 5% e de 2% dos pacientes adultos e pediátricos, respectivamente, no aguardo de transplante hepático (comunicação pessoal).
3. A classificação da HAI pode ser baseada em achados clínicos, laboratoriais, histológicos, genéticos e patogénéticos. Entretanto, a mais aceita pela maioria dos autores⁸ baseia-se na presença de auto-anticorpos não-órgão específicos, conforme descrição a seguir.
 - Tipo 1 (HAI-1)- quando há positividade para anticorpo antimúsculo (AAML), particularmente para anticorpo antiactina (AAA), associado ou não a anticorpos antinucleares (AAN). Outros anticorpos podem ser encontrados como os anticorpos contra antígenos solúveis do fígado (anti-SLA) (contra citoqueratina



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT

8 e 18), os quais podem aparecer em aproximadamente 30% dos casos⁹. Além desses anticorpos contra antígenos do fígado e do pâncreas, pode haver proteínas do envelope nuclear (lamininas A e C)⁹, contra antígenos do citoesqueleto e anticorpos anti-citoplasmáticos anti-neutrofílicos (ANCA) direcionados contra componentes citoplasmáticos de neutrófilos^{10,11}.

- Tipo 2 (HAI-2) - quando há positividade para anticorpo anti-microsomal fígado-rim-1 (AAMFR-1). Este tipo se inicia na maioria das vezes na infância, e os anticorpos são dirigidos contra um antígeno da isoforma IID6 do citocromo P450 (CYP2D6). Na IFI cora os hepatócitos e os túbulos renais proximais, por isso é denominado antimicrosomal fígado-rim tipo 1. Anti-CYP2D6 são encontrados em 95-100% dos pacientes com HAI tipo 2^{12,13}. Também podem ser encontrados anticorpos dirigidos contra citosol (anti-LC1) e, ocasionalmente, pode ser o único anticorpo presente neste tipo de HAI¹⁴. Pela técnica de IFI, este anticorpo se caracteriza pela fluorescência de hepatócitos na região periportal, e não periveia centrolobular

DO TRATAMENTO

4. Três ensaios clínicos clássicos avaliaram a utilidade da terapia imunossupressora para HAI. O primeiro, publicado em 1971, avaliou 49 pacientes com o diagnóstico de “hepatite crônica ativa”. Os pacientes foram randomizados para receber prednisolona (15 mg) ou permanecer em acompanhamento sem tratamento. Houve diminuição significativa dos níveis da bilirrubina sérica e das globulinas totais com aumento dos níveis de albumina sérica dos que receberam prednisolona em relação aos controles. Após 6 anos de acompanhamento, morreram 3 (13,6%) dos 22 pacientes do grupo prednisolona e 15 (55,6%) dos 27 do grupo controle ($p < 0,01$)
5. Um segundo estudo realizado em 63 pacientes com “doença hepática crônica ativa acentuada” comparou o tratamento com prednisona (20 mg/dia), prednisona (10 mg/dia) associada a azatioprina (50 mg/dia), azatioprina (100 mg/dia) ou placebo. O



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT

estudo foi duplo-cego, mas não deixou claro se os grupos foram randomizados. Houve aumento na sobrevida, resolução dos exames de bioquímica hepática e melhora histológica nos pacientes que receberam prednisona ou associação de prednisona e azatioprina em relação ao grupo azatioprina em monoterapia e ao grupo placebo.

6. Um terceiro estudo randomizado com 47 pacientes comparou a eficácia de prednisona (15 mg/ dia) em relação a azatioprina (75 mg/dia) na terapia de manutenção de pacientes com “hepatite crônica ativa” após tratamento de indução com prednisona (30 mg/dia) e azatioprina (112,5 mg/dia) por 4 semanas. O estudo foi interrompido após 2 anos de seguimento, pois a sobrevida no grupo prednisona naquele momento era de 95% e no grupo azatioprina, de 72%. Os autores não calcularam a significância estatística exata, pois os dados não tinham uma distribuição normal. Analisando-se os resultados desses estudos, fica claro o benefício de prednisona em monoterapia ou associada a azatioprina, mas não de azatioprina isoladamente, em aumentar a expectativa de vida desses pacientes. Havia dúvida quanto ao impacto da insuficiência hepática na biotransformação de prednisona a prednisolona, que é o seu metabólito ativo, o que poderia diminuir sua eficácia em pacientes hepatopatas. Um estudo avaliou os parâmetros farmacocinéticos de prednisona em comparação com os mesmos parâmetros em voluntários saudáveis. Não foi encontrada nenhuma diferença no metabolismo de prednisona em pacientes com doença hepática crônica ativa, concluindo-se que ela pode ser utilizada com segurança em pacientes com HAI.
7. Prednisona isoladamente ou em dose baixa associada a azatioprina é a base da indução do tratamento de HAI. Ambos os esquemas de tratamento são equivalentemente eficazes na indução da remissão, sendo que a terapia combinada permite uso de metade das doses de prednisona. A associação de prednisona e azatioprina é preferida pela menor frequência de efeitos adversos secundários ao corticosteroide (incidência de 10% versus 44%). O uso de azatioprina isoladamente é uma alternativa (Tabela 2) como forma de tratamento de manutenção, para pacientes com resposta incompleta ao tratamento indutor de remissão ou com múltiplas recaídas.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT

DO PLEITO

1. **Azatioprina 50mg:** Trata-se de medicamento que pertence ao grupo dos imunossuppressores, necessário quando o organismo se defende de agressores de forma excessiva, inadequada ou indesejável. Assim é indicado nops casos de doenças autoimunes (como artrite reumatoide grave, lúpus eritematoso sistêmico, anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática refratária crônica) e transplante de órgãos para evitar a rejeição do órgão transplantado. A azatioprina também é eficaz em induzir a remissão da Doença de Crohn, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. A azatioprina também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção.

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Azatioprina 50mg** está padronizado na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME), bem como no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Autoimune **(caso da Requerente)**, sendo, portanto, disponibilizado pelas Farmácias Cidadãs Estaduais a todos os pacientes que comprovadamente necessitarem, **não havendo necessidade de recorrer a via judiciária para o seu recebimento.**
2. No presente caso, de acordo com exposto na Inicial, a requerente alega que devido a demora nos tramites burocráticos para abertura do processo administrativo através da AMA junto à Farmácia Cidadã Estadual, os exames perderam a validade, sendo exigido então a atualização dos exames.
3. Assim, cumpre informar que para abertura de processo administrativo na Farmácia Cidadã Estadual, é necessária a apresentação dos seguintes exames: Gamaglobulinas ou IgG, Aminotransferases, Fosfatase Alcalina, FAN, AML, ou Ant- LKM1, ALT, AST, GGT, Anti-mitochondrias, Histologia hepática, Anti-HAV, IgM, HbsAg, Anti- HCV,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT

PCR, Bilirrubina, Hemograma Completo.

4. Assim, quanto ao exposto pela paciente de que devido a demora nos trâmites burocráticos para abertura do processo administrativo através da AMA junto à Farmácia Cidadã Estadual, os exames perderam a validade, esclarecemos que cabe ao Município de Aracruz garantir a realização de tais exames com maior brevidade possível, por se tratar de município gestor pleno.

[REDACTED]

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

BRASIL. Portaria GM/MS 2.981, de 26 de novembro de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, 01 dez. 2009. Seção 1, p. 71-120.

AZATIOPRINA. **Bula do medicamento Imuran®**. Disponível em:

<<http://www.aspenpharma.com.br/site/arq/Imuran.pdf>>. Acesso em: 08 agosto 2019.

HEPATITE AUTOIMUNE <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-hepatite-autoimune-livro-2012.pdf>. Acesso em: 08 agosto 2019.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico - NAT
