

I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;

Segundo laudo médico, a requerente tem 57 anos, é portadora de Ataxia cerebelar de etiologia autoimune associada à tireoidite de Hashimoto – SREAT (CID10: G11.1 – Ataxia cerebelar de início precoce). Não foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Azatioprina 50mg para o seu tratamento.

A encefalopatia responsiva aos esteróides com tireoidite auto-imune (SREAT), também chamada encefalopatia de Hashimoto, tem sido um distúrbio controverso na literatura. O termo “meningoencefalite auto-imune não-vasculítica” também tem sido menos utilizado. A apresentação clínica principal é encefalopatia; no entanto, os pacientes podem apresentar características neurológicas associadas, incluindo convulsões, distúrbios do movimento, como mioclonia ou tremor e psicose. Elevação de anticorpos antitireoidianos, isto é, peroxidase antitireoidiana (anti-TPO ou anticorpo microssomal antitireoidiano) e / ou anti-tireoglobulina (anti-Tg), é necessária para o diagnóstico. Os pacientes geralmente apresentam boa resposta às imunoterapias, incluindo esteróides.

As fenomenologias incomuns dos distúrbios do movimento no SREAT incluem ataxia sem encefalopatia, coreia, e distonia. (**Steroid-responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis (SREAT) Presenting with Pure Cerebellar Ataxia**. Termsarasab P, et al. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018 Aug 9;8:585)

II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

Realizamos uma revisão de literatura dos casos de SREAT, apresentando ataxia pura ou ataxia como característica predominante, sem encefalopatia. Semelhante ao SREAT clássico, os pacientes com ataxia predominante eram principalmente do sexo feminino (16/22 pacientes, feminino / masculino 8: 3) e eutireóideo (20/22 pacientes, os outros dois tinham hipotireoidismo subclínico). Curiosamente, dois pacientes com ataxia predominante também tiveram intrusões sacádicas (uma com opsoclônio e outra com flutter ocular). O tempo para o diagnóstico variou de 4 dias a 120 meses. Dois pacientes com diagnóstico relativamente precoce (<1 mês) foram os que apresentaram intrusão sacádica. Quando a ataxia era mais pura ou com menos características adicionais importantes, o tempo para o diagnóstico tendia a atrasar os períodos subagudos e crônicos. Todos, exceto um paciente (21/22, 95%) apresentaram anticorpo anti-TPO positivo, enquanto o anti-Tg foi elevado em 18 dos 22 pacientes (82%). Dezoito pacientes (82%) foram tratados com imunoterapias, incluindo esteróides (quase todos intravenosos) e / ou imunoglobulina intravenosa (IVIG). Dois pacientes que receberam inicialmente esteróides foram transferidos para agentes poupadores de esteróides: azatioprina e micofenolato de mofetil em cada paciente. Dezesete dos 18 pacientes que receberam imunoterapias tiveram melhora de graus variáveis (melhora acentuada ou excelente em sete pacientes [34% dos pacientes tratados com esteróide]). De notar, o outro que não melhorou com imunoterapias recebeu apenas esteróides orais sem qualquer tratamento intravenoso. Curiosamente, dois pacientes com diagnóstico tardio (72 e 120 meses) ainda tiveram uma resposta "boa" às imunoterapias. Embora as análises de casos relatados anteriormente forneçam algumas informações sobre as características clínicas e os resultados do tratamento da forma atáxica pura ou predominante desse distúrbio, eles podem estar sujeitos a vieses. Uma limitação dos estudos retrospectivos atuais e anteriores foi a falta de avaliação objetiva da ataxia, como o uso da Escala de Avaliação e Classificação da Ataxia (SARA) ou da Escala Internacional de Avaliação da Ataxia Cooperativa (ICARS) para avaliar o resultado do tratamento.

Estudos prospectivos futuros desse subtipo de SREAT com a incorporação dessas escalas de classificação padrão podem ser úteis, mas podem não ser viáveis, devido à sua raridade. Além disso, a verdadeira prevalência desse subtipo é desconhecida. É possível que esse subtipo de SREAT seja sub-reconhecido, pois pode ser facilmente escondido entre um grupo de pacientes com “ataxia degenerativa não diagnosticada”. (**Steroid-responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis (SREAT) Presenting with Pure Cerebellar Ataxia**. Termsarasab P, et al. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018 Aug 9;8:585)

Segundo laudo médico a requerente fez uso de corticoide/esteroide, com resposta insatisfatória.

III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental, efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;

Embora os mecanismos precisos de ação da **Azatioprina** (princípio ativo) ainda não tenham sido elucidados, alguns mecanismos sugeridos incluem: - liberação da mercaptopurina, que age como um antimetabólito de purina; - possível bloqueio de grupos - SH por alquilação; - inibição de diversas vias na biossíntese de ácidos nucleicos, impedindo a proliferação de células envolvidas na determinação e ampliação da resposta imunológica; - dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA), através da incorporação de tioanálogos da purina. Devido a esses mecanismos, o efeito terapêutico da azatioprina pode tornar-se evidente apenas após semanas ou meses de tratamento. A Azatioprina é um derivado imidazólico da mercaptopurina (mercaptopurina). A atividade do radical metilnitroimidazol, um metabólito da Azatioprina, não foi claramente definida. Todavia, em vários sistemas, ele parece modificar a atividade da Azatioprina, quando comparada com a molécula de mercaptopurina. Azatioprina é usada como um antimetabólito imunossupressor isolado ou, mais comumente, em combinação com outros agentes (normalmente corticosteroides) e em procedimentos que influenciam a resposta imunológica. O efeito terapêutico pode ser evidente apenas após semanas ou meses, assim como pode incluir um efeito poupador de esteroide, reduzindo, desta forma, a toxicidade associada com altas doses e o uso prolongado de corticosteroides. Azatioprina, em combinação com corticosteroides e/ou outros agentes e/ou procedimentos imunossupressores, é indicado no controle de pacientes submetidos a transplantes de órgãos, como transplante renal, cardíaco, hepático, e para reduzir a quantidade de corticosteroides requerida por pacientes que recebem transplante renal. Azatioprina 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 patologias: - artrite reumatoide grave; - lúpus eritematoso sistêmico; - dermatomiosite/ polimiosite; - hepatite crônica ativa autoimune; - pênfigo vulgar; - poliarterite nodosa; - anemia hemolítica autoimune; - púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) refratária crônica. Os mais sérios e potenciais efeitos tóxicos da azatioprina são hematológicos e gastrintestinais. Os riscos de infecção secundária e neoplasia são também importantes. A severidade e frequência dos efeitos dependem da dose e duração do tratamento bem como do problema do paciente e das terapias concomitantes. Efeitos Hematológicos:- Leucopenia e/ou trombocitopenia são dependentes da dose e podem ocorrer durante o tratamento. Redução da dose ou interrupção temporária do medicamento podem reverter estes quadros. A infecção pode ocorrer como uma manifestação secundária da depressão medular ou leucopenia, mas a incidência da infecção no transplante renal é 30 a 60 vezes maior que na artrite reumatoide. Anemia macrocítica e/ou coagulação tem aparecido em pacientes tratados com azatioprina. Efeitos Gastrintestinais:- Náuseas e vômito podem ocorrer e a frequência dos distúrbios pode ser reduzida pela administração da droga em doses divididas e/ou após as refeições. Vômito com dor abdominal ocorre raramente bem como hepatotoxicidade. Outras:- Outros efeitos tóxicos tem sido raros e entre eles incluem-se erupção cutânea, alopecia, febre, artralgia, diarreia, esteatorreia, e balanço negativo de nitrogênio.

IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

A Azatioprina (antimetabólito análogo da purina) está registrada na ANVISA.

V - Se há risco iminente à vida do paciente;

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;

A paciente está sendo atendida pela rede pública de saúde.

VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;

A Azatioprina está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2020), sob o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), oferecido pelo SUS através de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) para doenças sob o CID10: D61.0; D69.3, G35, G70.0, H30.0, H30.1, H30.2, H30.8, K50.0, K50.1, K50.8, K51.0, K51.1, K51.2, K51.3, K51.4, K51.5, K51.8, K75.4, L93.0, L93.1, M05.1, M05.2, M08.0, M32.1, M32.8, M33.0, M33.1, M33.2, M34.0, M34.1, M34.8, T86.1, T86.4, Z94.0, Z94.1, Z94.2, Z94.3, Z94.4, Z94.8

VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);

O Estado é responsável pelos medicamentos dos Protocolos Clínicos e o Município pelos medicamentos da Atenção Básica. A Azatioprina faz parte do grupo 2 da Portaria GM/MS nº 1554 de 30/07/2013, medicamentos financiados pelas Secretarias de Estado da Saúde para tratamento das doenças contempladas no CEAF.

IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;

A RENAME 2020 tem padronizado no Componente Básico da Assistência Terapêutica (CBAF) medicamentos corticoides sistêmicos (Dexametasona, Prednisolona, Prednisona).

X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;

A Azatioprina não tem genérico. Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor (Resolução no. 03 de 4/5/2009).

- FURP-AZATIOPRINA (FURP) 50 MG COMPRIMIDO X 500. PF: R\$ 239,07.
- IMURAN (ASPEN PHARMA) 50 MG COMPRIMIDO REVESTIDO X 100. PF: R\$ 294,77, PMC: R\$ 407,50.

XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.

Considerando que a paciente está sendo atendida pelo SUS;

Considerando que Azatioprina está padronizada na RENAME 2020, sob o CEAF, oferecido pelo SUS através dos PCDT, porém não contempla o CID da paciente;

Considerando que Azatioprina pode ser empregada no tratamento de Ataxia autoimune;

Considerando os tratamentos realizados pela paciente (corticoterapia);

Em razão do exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é favorável ao Estado fornecer Azatioprina.