

## **Ampliação de Uso da Azatioprina para Artrite Reumatóide**

**Demandante:** Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde – DAE/SAS/MS

### **Apresentação**

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

### **Azatioprina para Artrite Reumatóide**

Os benefícios do tratamento com azatioprina em indivíduos com artrite reumatoide (AR) têm sido descritos há mais de quarenta anos (1). O benefício clínico da azatioprina nessa população foi semelhante a ciclofosfamida, ouro, penicilamina, ciclosporina e metotrexato em alguns ensaios clínicos abertos (2-8).

O primeiro ensaio clínico randomizado duplo-cego comparou azatioprina contra ciclosporina por seis meses em cinquenta e dois indivíduos e identificou melhora semelhante da artrite entre os grupos (9). Esses achados foram reproduzidos em outro ensaio clínico randomizado duplo-cego de seis meses de duração com cento e dezessete participantes recebendo azatioprina ou ciclosporina isoladamente (10).

A eficácia do tratamento da AR com azatioprina também foi identificada nos pacientes que apresentavam vasculite reumatoide (11).

Quando avaliada na sua capacidade de inibir progressão radiológica, a azatioprina apresentou resultados inferiores ao metotrexato em ensaio clínico randomizado duplo-cego de quarenta e oito semanas de duração (12, 13). Em ensaio

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 85**

clínico randomizado duplo-cego, que comparou azatioprina, metotrexato e a associação de ambos em duzentos e nove participantes por quarenta e oito semanas, foi demonstrado efeito semelhante entre os grupos no controle da artrite e da progressão radiológica (14). Em meta-análise com mais de quinhentos e cinquenta pacientes, o metotrexato foi superior à azatioprina na inibição de progressão radiológica (15).

Em outro ensaio clínico randomizado duplo-cego que comparou azatioprina e metotrexato isoladamente e em associação foi identificada superioridade no controle da artrite entre os participantes que receberam metotrexato (isolado ou em associação) sobre a azatioprina isolada. No entanto, as expressivas perdas de participantes comprometem as conclusões do estudo (16).

Quando comparada a placebo em meta-análise com oitenta e um pacientes, a azatioprina mostrou melhor controle de atividade de doença. No entanto, por apresentar nesse estudo taxas de efeitos adversos aparentemente superiores às de outros medicamentos para AR, recomendou-se o uso de azatioprina apenas após a falha ou intolerância a esses outros medicamentos (17, 18).

Diante dos resultados, recomenda-se a ampliação dos códigos da classificação internacional de doenças para a azatioprina no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica como a seguir, como recomendado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticos da Artrite Reumatoide:

- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatoide
- M08.0 Artrite reumatoide juvenil

**Decisão**

**PORTARIA Nº 10, DE 15 DE MAIO DE 2014**

Torna pública a decisão de incorporar a azatioprina para artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde - SUS.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 85**

SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a azatioprina para artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:  
[http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8754&Itemid=423](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=8754&Itemid=423).

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** DOU nº 92, de 16 de maio de 2014, pág 54.

**Referências Bibliográficas**

1. Mason M, Currey HL, Barnes CG, Dunne JF, Hazleman BL, Strickland ID. Azathioprine in rheumatoid arthritis. Br Med J. 1969 Feb 15;1(5641):420-2.
2. Currey HL, Harris J, Mason RM, Woodland J, Beveridge T, Roberts CJ, et al. Comparison of azathioprine, cyclophosphamide, and gold in treatment of rheumatoid arthritis. Br Med J. 1974 Sep 28;3(5934):763-6.
3. Berry H, Liyanage SP, Durance RA, Barnes CG, Berger LA, Evans S. Azathioprine and penicillamine in treatment of rheumatoid arthritis: a controlled trial. Br Med J. 1976 May 1;1(6017):1052-4.
4. Dwosh IL, Stein HB, Urowitz MB, Smythe HA, Hunter T, Ogryzlo MA. Azathioprine in early rheumatoid arthritis. Comparison with gold and chloroquine. Arthritis Rheum. 1977 Mar;20(2):685-92.
5. Forre O, Bjerckhoel F, Salvesen CF, Berg KJ, Rugstad HE, Saelid G, et al. An open, controlled, randomized comparison of cyclosporine and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. Arthritis Rheum. 1987 Jan;30(1):88-92.
6. Arnold MH, O'Callaghan J, McCredie M, Beller EM, Kelly DE, Brooks PM. Comparative controlled trial of low-dose weekly methotrexate versus azathioprine in rheumatoid arthritis: 3-year prospective study. Br J Rheumatol. 1990 Apr;29(2):120-5.
7. Usova SB, Sigidin Ia A. [A comparative evaluation of the treatment results with cyclosporin A, methotrexate and azathioprine in rheumatoid arthritis patients (a preliminary report)]. Ter Arkh. 1993;65(5):65-9.

**Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 85**

8. Westedt ML, Dijkmans BA, Hermans J. [Comparison of azathioprine and methotrexate in rheumatoid arthritis: an open-randomized clinical study]. *Rev Rhum Ed Fr.* 1994 Oct;61(9):591-7.
9. Ahern MJ, Harrison W, Hollingsworth P, Bradley J, Laing B, Bayliss C. A randomised double-blind trial of cyclosporin and azathioprine in refractory rheumatoid arthritis. *Aust N Z J Med.* 1991 Dec;21(6):844-9.
10. Kruger K, Schattenkirchner M. Comparison of cyclosporin A and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis--results of a double-blind multicentre study. *Clin Rheumatol.* 1994 Jun;13(2):248-55.
11. Heurkens AH, Westedt ML, Breedveld FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. *Arch Intern Med.* 1991 Nov;151(11):2249-54.
12. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Lemmens AM. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progression in rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1991 Jun 15;114(12):999-1004.
13. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, Doesburg WH, Mulder J, Rasker JJ, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 1991 Aug;34(8):961-72.
14. Willkens RF, Sharp JT, Stablein D, Marks C, Wortmann R. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. *Arthritis Rheum.* 1995 Dec;38(12):1799-806.
15. Alarcon GS, Lopez-Mendez A, Walter J, Boerbooms AM, Russell AS, Furst DE, et al. Radiographic evidence of disease progression in methotrexate treated and nonmethotrexate disease modifying antirheumatic drug treated rheumatoid arthritis patients: a meta-analysis. *J Rheumatol.* 1992 Dec;19(12):1868-73.
16. Willkens RF, Urowitz MB, Stablein DM, McKendry RJ, Jr., Berger RG, Box JH, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1992 Aug;35(8):849-56.
17. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD001461.
18. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001461.