



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Volume I

Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Volume I

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília - DF
2010

2010. MINISTÉRIO DA SAÚDE.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

SÉRIE A. NORMAS E MANUAIS TÉCNICOS

TIRAGEM: 2ª EDIÇÃO - 15.000 EXEMPLARES

JOSÉ GOMES TEMPORÃO

Ministro de Estado da Saúde

ALBERTO BELTRAME

Secretário de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 9º andar

CEP:70058-900

Brasília - DF

Tel.: (61) 3315.2626

Fax: (61) 3226.3674

e-mail: dae@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sas

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

Unidade de Sustentabilidade Social

R. Javari, 182, B. Mooca

São Paulo - SP

Tel.: (11) 2081.6400

e-mail: livroprotocolos@haoc.com.br

Home Page: www.hospitalalemao.org.br

EDITORES

PAULO DORNELLES PICON

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

ALBERTO BELTRAME

EQUIPE DA COORDENAÇÃO EXECUTIVA

BÁRBARA CORRÊA KRUG

INDARA CARMANIM SACCILOTTO

ISABEL CRISTINA ANASTÁCIO MACEDO

KARINE MEDEIROS AMARAL

LILIANA RODRIGUES DO AMARAL

MÁRCIA GALDINO DA SILVA

MAURO MEDEIROS BORGES

SANDRA MARIA SCHMAEDECKE

VANESSA DE FARIA SANTOS KUSSLER

GRÁFICA EDITORA PALLOTTI

Estrada Ivo Afonso Dias, 297. B.Fazenda São Borja

CEP: 93032-550

São Leopoldo - RS

Tel.: (51) 3081.0801

CNPJ: 95.602.942/0016-32

www.graficapallotti.com.br

Normalização: Scibooks/Scientific

Revisão: Officium-Assessoria,
Seleção e Habilitação Ltda.

Produção Eletrônica: Kromak Images

Projeto Gráfico: Vanessa Fick

Diagramação: Jurandir Martins

Apresentação

José Gomes Temporão
Ministro da Saúde



Ao longo de quase 22 anos de existência, o Sistema Único de Saúde (SUS) se consolidou como a principal política pública do Brasil, promovendo inclusão social e buscando de forma contínua fortalecer seus pilares básicos de acesso universal e igualitário e atenção integral à saúde.

Único acesso aos serviços de saúde para 160 milhões de brasileiros (cerca de 80% da população), o SUS vem desenvolvendo mecanismos para aprimorar sua gestão e ampliar sua abrangência. Somente em 2009, para se ter ideia, foram realizados 3 bilhões de atendimentos ambulatoriais, 380 milhões de consultas médicas, 280 mil cirurgias cardíacas e 10 milhões de procedimentos de radioterapia e de quimioterapia. Além disso, outros avanços importantes merecem destaque: temos um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos do mundo, ganhamos reconhecimento internacional pelo sucesso de nossas campanhas de vacinação em massa e somos o único país em desenvolvimento a garantir, gratuitamente, tratamento integral a portadores de HIV.

Pela complexidade e dimensão continental do Brasil, o SUS enfrenta desafios importantes. O envelhecimento populacional e a mudança do perfil epidemiológico reforçam a necessidade de constantes avaliações, correções e inovações para o aprimoramento do Sistema.

Da mesma forma, o advento de novas tecnologias e a pressão, muitas vezes acrítica, por sua incorporação exigem que tenhamos, no Brasil, um complexo industrial da saúde forte, menos dependente tecnologicamente do mercado externo. À medida que ampliamos nossa capacidade produtiva, conquistamos maior autonomia para definir prioridades na produção, sempre visando a uma oferta assistencial de melhor qualidade. E é com este objetivo que investimos, nos últimos sete anos, mais de 6 bilhões de reais em infraestrutura, pesquisa e tecnologia no setor da saúde.

Incorporamos vacinas e medicamentos, incentivamos a transferência de tecnologia para a produção de remédios a partir de parcerias com o setor privado, iniciamos a construção de fábricas públicas e reativamos laboratórios públicos para a produção de medicamentos.

As páginas destes *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas* são também resultado do esforço do Ministério da Saúde no sentido de aprimorar o sistema e qualificar a atenção aos usuários do SUS.

Este é o primeiro volume de outros que virão, e aborda os 33 protocolos publicados entre janeiro de 2009 e maio de 2010 pela Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), que contou também com importante atuação da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), da Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) e do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, este no âmbito dos “Projetos para o Desenvolvimento Institucional do SUS”.

Temos orgulho em apresentar este primeiro volume à população – usuários, profissionais da saúde, gestores do SUS, agentes públicos e privados da assistência à saúde e do direito. A atualização dos protocolos clínicos e das diretrizes terapêuticas é a garantia ao paciente de que ele terá no SUS um tratamento seguro, com cuidados assistenciais e condutas diagnósticas e terapêuticas definidas a partir de critérios técnicos e científicos de eficácia e efetividade.

22 de Julho de 2010.

Apresentação

Alberto Beltrame
Secretário de Atenção à Saúde



Uma adequada assistência farmacêutica é parte essencial da assistência à saúde, e o acesso a medicamentos é, em muitos casos, fundamental para o processo de atenção integral à saúde. A garantia do acesso a medicamentos, especialmente àqueles recém-lançados, ditos inovadores, no entanto, tem sido tema frequente de debates e até mesmo de tensões entre usuários e gestores do SUS, muitas vezes mediadas pelo Judiciário.

A sociedade tem assistido esperançosa, ou até mesmo assombrada, a uma verdadeira avalanche de inovações tecnológicas no campo da saúde. Há menos de dez anos, cerca de metade dos recursos diagnósticos e terapêuticos hoje existentes não estavam disponíveis. A aceleração das inovações tem marcado de forma indelével a medicina neste início de século.

A escalada do conhecimento e a velocidade com que este se transforma em produtos inovadores, ou pretensamente inovadores, atendem, de um lado, ao legítimo anseio de médicos, pacientes e gestores de sistemas de saúde em poder dispor e oferecer mais e melhores recursos terapêuticos. De outro lado, são instrumentos na disputa entre conglomerados farmacêuticos e produtores de equipamentos em colocar-se adiante uns dos outros e, com isso, garantir mercados e dividendos a seus acionistas, pois da inovação dependem o lucro e a sobrevivência dessas empresas.

Em face deste imperativo empresarial e da ansiedade generalizada da sociedade por soluções terapêuticas, a cada ano são lançados medicamentos e outros produtos, cujo processo de desenvolvimento e avaliação, muitas vezes, deixa a desejar, seja pela grande assimetria entre benefícios e custos ou simplesmente pela sua segurança, nem sempre bem estabelecida.

Assim, se o acesso a medicamentos, especificamente, é questão central da atenção à saúde, é preciso que se discuta e se defina sua abrangência. Deve ser ele ilimitado, mesmo que envolva medicamentos experimentais, sem registro no Brasil e sem suficiente comprovação científica de eficácia e efetividade, ou deve ser tecnicamente parametrizado?

Diante deste quadro, a inovação tecnológica e, especialmente, sua incorporação à prática assistencial e aos sistemas de saúde, não podem se curvar a pressões corporativas, industriais ou mercantis, e sim ser subordinadas aos interesses da saúde pública, da sociedade, das pessoas. Deve-se evitar que um objeto de pesquisa, uma hipótese ou um resultado interino sejam antecipados como conhecimento científico definitivo e extrapole-se como uma conduta médica estabelecida antes das verificações e validações necessárias.

Escolhas precisam ser feitas. Governos, sociedade, indivíduos, assim como as famílias frequentemente se deparam com a necessidade de fazer escolhas. E essas escolhas não são apanágio de países pobres ou emergentes. Países desenvolvidos também o fazem. Sistemas de saúde, especialmente os de cobertura universal como o nosso, devem ser ainda mais criteriosos nas suas escolhas.

A incorporação de novas tecnologias, insumos, equipamentos e medicamentos envolve, além de aspectos econômicos e orçamentários, aspectos morais e éticos, adequada alocação de recursos públicos e critérios técnicos que não dispensam a evidência científica de sua validade, nem a determinação de seu custo/benefício e de seu custo/utilidade.

Assim, fazer as escolhas corretas é o desafio que se impõe aos atores no campo da saúde, sejam eles governo, pagadores privados, profissionais de saúde e consumidores. O desafio é proceder ao escrutínio sistemático das inovações com vistas a identificar aquelas que aportem benefícios reais, para então incorporá-las.

O Ministério da Saúde, ao reafirmar seus compromissos de fazer de seu cotidiano uma luta permanente para melhorar as condições de saúde de nossa gente, de aumentar ações e serviços de saúde, de ampliar o acesso e a atenção à saúde com justiça e equidade e de promover a adequada alocação dos recursos públicos, tem sido responsável em suas escolhas e criterioso quanto às suas incorporações. De forma clara e transparente, com base em firmes critérios técnicos e em evidências científicas, as incorporações têm beneficiado sempre as alternativas diagnósticas e terapêuticas reconhecidamente seguras e efetivas, cujos benefícios e custos guardem o melhor equilíbrio possível e não prejudiquem a justiça e a igualdade de acesso a elas.

A incorporação de uma nova tecnologia precisa seguir-se de uma adequada utilização na prática assistencial, de forma a gerar os melhores impactos esperados sobre a saúde da população. A elaboração e a publicação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) têm papel essencial nesse processo.

Ao publicar este primeiro volume dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, o Ministério da Saúde cumpre um relevante papel na organização e qualificação da atenção à saúde e do próprio SUS bem como na melhoria de sua gestão. Difunde-se, desta maneira, em larga escala, informação técnica de qualidade baseada na melhor evidência científica existente. Observando ética e tecnicamente a prescrição médica, os PCDTs têm o objetivo de estabelecer os critérios de diagnóstico de doenças, o algoritmo de tratamento com os medicamentos e as doses adequadas, os mecanismos para o monitoramento clínico quanto à efetividade do tratamento e a supervisão de possíveis efeitos adversos, além de criar mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz.

Além de nortear uma assistência médica e farmacêutica efetiva e de qualidade, os PCDTs auxiliam os gestores de saúde nas três esferas de governo, como instrumento de apoio na disponibilização de procedimentos e na tomada de decisão quanto à aquisição e dispensação de medicamentos tanto no âmbito da atenção primária como no da atenção especializada, cumprindo um papel fundamental nos processos de gerenciamento dos programas de assistência farmacêutica, na educação em saúde, para profissionais e pacientes, e, ainda, nos aspectos legais envolvidos no acesso a medicamentos e na assistência como um todo.

Neste primeiro volume estão reunidos 33 PCDTs, todos tratando de temas relevantes para a população brasileira e para a gestão do SUS. São revisões/atualizações de Protocolos já existentes ou inteiramente novos, publicados previamente em consulta pública e posteriormente consolidados em portarias da Secretaria de Atenção à Saúde. Muitos outros PCDTs estão sendo elaborados ou atualizados e, passando pelo mesmo processo de consulta pública e consolidação, deverão ser reunidos num segundo volume, a também se publicar em breve. Assim é o trabalho de elaboração e publicação de PCDTs – um processo dinâmico e permanente de revisão, complementação, atualização técnico-científica e executiva e de consideração de novas demandas e realidades.

Todo este processo de atualização e elaboração dos PCDTs foi desenvolvido em parceria com o Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), que presta suporte gerencial e financeiro ao desenvolvimento deste trabalho e integra os “Projetos de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS” dos chamados Hospitais de Excelência.

Aqui registro o agradecimento ao HAOC e a todos aqueles que, devidamente nominados ou não neste volume, especialistas dos grupos elaboradores, integrantes da equipe da coordenação técnica e membros do grupo técnico de verificação, contribuíram e continuam a contribuir para tornar este trabalho uma realidade.

Introdução

Hospital Alemão Oswaldo Cruz



HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

O Hospital Alemão Oswaldo Cruz, desde sua fundação, em 1897, sustenta a vocação para cuidar das pessoas, sempre aliando acolhimento, precisão e excelência assistencial. A base desse cuidado é o atendimento integral à cadeia da saúde, que engloba educação, prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação, com foco nas áreas circulatórias, digestivas, osteomusculares, oncológicas e atenção ao idoso.

A atuação de seu competente corpo clínico e de uma das equipes assistenciais mais bem treinadas contribui para que o Hospital seja reconhecido como uma das melhores instituições de saúde do Brasil. No âmbito mundial, o reconhecimento é chancelado pela certificação internacional da *Joint Commission International (JCI)*.

A trajetória da Instituição é orientada pelo tripé da sustentabilidade – obtenção de resultados financeiros somados a benefícios sociais e ambientais. Com esse direcionamento, o Hospital, ao zelar pela qualidade da assistência e redução dos desperdícios, alcança eficiência do seu modelo de gestão e garante que os ganhos econômicos coexistam com ações para promover o desenvolvimento da sociedade.

SUSTENTABILIDADE SOCIAL

Em 2008, ao lado de outras cinco entidades privadas, o Hospital Alemão Oswaldo Cruz foi habilitado pelo Ministério da Saúde como “Hospital de Excelência”. Criado esse vínculo formal com o poder público, em novembro de 2008, foi assinado o Termo de Ajuste para Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (SUS), na condição de Entidade Beneficente de Assistência Social. A instituição comprometeu-se com 12 projetos ligados a gestão, pesquisa, capacitação e tecnologia, ampliando os benefícios oferecidos à população brasileira.

Para atender aos programas, foi constituída a Superintendência de Sustentabilidade Social, responsável por coordenar e colocar em prática os projetos que contribuem para a qualidade de vida e saúde da população, buscando os mais elevados padrões de atendimento e tecnologia. Uma unidade foi inaugurada no bairro da Mooca, em São Paulo, para, além de abrigar a execução dos projetos “Programa Integrado de Combate ao Câncer Mamário” e “Centro de Oncologia Colorretal”, centralizar a coordenação e supervisão das ações.

Ao participar dos “Projetos de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS”, o Hospital Alemão Oswaldo Cruz contribui com suporte gerencial, técnico e financeiro. Com transparência e rastreabilidade dos recursos utilizados, a instituição coloca à disposição do setor público o que tem de melhor, colaborando para a consolidação das melhores práticas do modelo de atuação das Entidades Beneficentes de Assistência Social em prol do desenvolvimento do Sistema Único de Saúde do País.

Inserido no objetivo maior, o projeto de “Criação do Núcleo de Coordenação e Elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos de Alto Custo” busca o impacto direto na qualidade dos serviços de saúde oferecidos à população por meio da otimização de todo o processo de escolha de medicamentos, entrega e acompanhamento posterior, o que acarreta um atendimento integral e sem desperdícios de recursos.

O Hospital Alemão Oswaldo Cruz atua em parceria com o Ministério da Saúde com a coordenação da equipe técnica, formada por profissionais do setor altamente qualificados e engajados nas premissas do projeto de promoção do uso racional e seguro de medicamentos. O projeto de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas articula-se, ainda, com outros dois, igualmente apoiados pela instituição: “Desenvolvimento de Sistema Informatizado para Gerenciamento e Implementação de PCDT” e “Criação de Serviços Especializados nos Estados para Implementação de Protocolos Clínicos”.

Nesta edição do livro, o Hospital Alemão Oswaldo Cruz reconhece a importância do relacionamento com o Ministério da Saúde, com agradecimento particular à Secretaria de Atenção à Saúde e à Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), cujo comprometimento foi fundamental para o sucesso e andamento do projeto dos PCDTs. Por fim, a instituição acredita que, com o apoio aos projetos acordados com o Ministério da Saúde, sua contribuição torna-se mais efetiva para o desenvolvimento do Sistema Único de Saúde.

Os Editores



Há numerosas evidências na literatura científica de que os chamados *Clinical Practice Guidelines* são efetivos em melhorar os processos e a estrutura dos cuidados em saúde.

A elaboração e a publicação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) para as doenças e condições tratadas com os medicamentos hoje integrantes do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) consolidam o processo de criação de políticas públicas baseadas em evidências científicas.

Vários outros PCDTs encontram-se em diferentes estágios de elaboração e publicação, todos com foco na qualificação dos processos diagnósticos e terapêuticos.

A relevância dos temas protocolados está definida pela própria doença ou pela condição a ser tratada e, também, pela inclusão do(s) medicamento(s) no CEAF. Trata-se de situações clínicas prioritárias para a saúde pública que, por sua prevalência, complexidade ou alto impacto financeiro, impõem ao Ministério da Saúde a necessidade de protocolar e estabelecer diretrizes técnico-científicas e gerenciais.

A dinâmica de elaboração dos PCDTs adotada nesta edição foi parcialmente alterada em relação ao processo anterior. Foram aperfeiçoados os métodos de elaboração e de alcance de consenso interno, mantendo-se a forma de obtenção de consenso externo, por meio de chamada em consulta pública nacional, com a publicação dos PCDTs no Diário Oficial da União.

Isto porque a elaboração de normas e *Guidelines* também evoluiu muito na última década, conforme se pode observar na literatura científica sobre o tema. Atendendo a recomendações internacionais (*The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument. www.agreecollaboration.org*), foram desenvolvidas estratégias que solidificaram novos processos relacionados com a validade, a fidedignidade, a relevância e a potencial aceitabilidade das recomendações. A literatura científica reconhece a dificuldade de os médicos seguirem recomendações que não sejam condizentes com a realidade local, que não sejam reproduzíveis, que se afastem da verdade e da ciência ou que sejam de difícil compreensão. Acumulam-se diretrizes elaboradas sob óticas diversas e em cujo conteúdo encontram-se interesses alheios, que podem resultar no predomínio do interesse financeiro sobre o científico. Por outro lado, a nova recomendação pode ser vista como uma ameaça à autoridade técnica do profissional. Assim, no esforço maior de se fazer chegar à melhor prática profissional, com máxima dedicação e interesse no bem público e na busca do melhor para a saúde pública brasileira, foi que os grupos técnicos debruçaram-se sobre esse trabalho tão nobre para o exercício da medicina e a qualificação da gestão da saúde pública.

Uma das principais estratégias para a obtenção de consenso interno foi a criação de um grupo técnico multissetorial e multiprofissional do Ministério da Saúde (GT/MS), formado por profissionais das áreas de administração, bioquímica, ciência e tecnologia, economia, farmácia, fisioterapia e medicina, representantes da Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF), do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) – ligados à Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) –, do Departamento de Atenção Especializada (DAE) da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS) e por membros da Equipe da Coordenação Técnica (ECT) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), parceiro do Ministério da Saúde no âmbito dos “Projetos para o Desenvolvimento Institucional do SUS”.

O GT/MS tem a liderança executiva do DAE/SAS/MS e conta com a consultoria técnica de um médico com experiência na criação de diretrizes, ligado à ECT/HAOC, sendo a edição das versões de todos os textos

uma responsabilidade conjunta. A ECT/HAOC age proativamente na formação dos grupos elaboradores, no repasse a eles das normas editoriais publicadas (Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009) e no auxílio contínuo nos processos de busca da literatura, de estabelecimento de padrões de qualidade e de relevância dos estudos encontrados, bem como na interpretação técnica das evidências científicas disponíveis.

A ECT/HAOC encarrega-se da organização e estruturação do trabalho e dos contratos com os grupos elaboradores dos PCDTs. Nesses contratos, ficam claramente expressos os acordos de confidencialidade para preservação dos autores e dos textos até a publicação em livro e a declaração de conflitos de interesses de todos os autores. Tais acordos visam a preservar os consultores e o Ministério da Saúde em esferas tão relevantes como sigilo e independência intelectual, fatores indispensáveis para a validade e fidedignidade das recomendações técnicas.

Todos os grupos elaboradores são compostos por médicos especialistas nos respectivos assuntos. A revisão da literatura é realizada por médicos especialistas ou por médicos internistas com treinamento em Epidemiologia e conhecimento de Medicina Baseada em Evidências. As buscas são realizadas de maneira estruturada, ou seja, pela revisão ampla no *Medline* (a maior base de dados disponível) e, sempre que possível, no *Embase*. Não seria adequado, nem desejável, realizar revisões sistemáticas completas para cada pergunta relevante em cada um dos Protocolos; certamente excelentes textos científicos seriam elaborados, porém de difícil, se não inviável, implementação em razão do tempo demandado.

Optou-se pelo processo ágil da revisão estruturada com definição de desfechos clínicos relevantes estabelecidos pelos médicos especialistas. Além disso, são enfatizadas a busca e a leitura de ensaios clínicos randomizados (ECRs) metodologicamente bem planejados e conduzidos, com desfechos relevantes para os pacientes. ECRs com desfechos intermediários (laboratoriais) são frequentemente excluídos da leitura crítica. Todas as revisões sistemáticas (RS) encontradas são incluídas na análise, exceto as inconclusivas ou as que tratam de intervenções ou desfechos irrelevantes.

Os textos são inicialmente avaliados pelo GT/MS. Depois de lidos, são discutidos em detalhes nas reuniões periódicas do GT/MS, ocasiões em que são feitas verificações técnicas ou propostas adequações às formas de funcionamento e de financiamento do SUS. Todas as sugestões voltam aos grupos elaboradores para nova revisão, que resulta na primeira versão do PCDT.

As situações de discordância são resolvidas com a participação de todos os envolvidos, sempre mantendo o foco no interesse maior, que é o bem público, de se adotar no SUS a melhor prática assistencial e os mais qualificados e seguros métodos diagnósticos e terapêuticos. Em algumas situações, o texto é reapresentado ao GT/MS e novas sugestões retornam ao grupo elaborador. Neste caso, é a partir de uma segunda versão que o DAE/SAS/MS define e formata a minuta das consultas públicas ou das portarias a serem encaminhadas para publicação, pela SAS/MS, no Diário Oficial da União.

Quando publicado em consulta pública, o PCDT passa para uma segunda etapa. As sugestões de usuários, médicos, empresas farmacêuticas e entidades representativas de classes profissionais e de pacientes, independentemente de sua forma de entrada no Ministério da Saúde, são encaminhadas para avaliação pelos grupos elaboradores. Sugestões validadas e referendadas por estudos científicos com adequação metodológica para avaliação de eficácia e segurança são incorporadas aos textos dos PCDTs. Quando se tratar de medicamento ou procedimento não constante da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS, um parecer técnico é solicitado ao grupo elaborador do PCDT e submetido à CITEC. A CITEC avalia a relevância, a pertinência e o impacto financeiro da incorporação da tecnologia em pauta: se recomendada pela CITEC e aprovada pelo Ministro da Saúde, é inserida na Tabela e incorporada ao novo texto do PCDT.

Assim, estes 33 PCDTs, publicados como portarias da SAS, resultaram de um extenso trabalho técnico de pessoas e instituições e da própria sociedade brasileira. Durante este árduo processo, manifestações de satisfação de todos os envolvidos em sua elaboração e de usuários finais – profissionais da saúde e pacientes – puderam ser testemunhadas, comprovando que a solidez e a fidedignidade técnicas dos PCDTs têm impacto positivo nas políticas públicas de saúde.

Sumário



Apresentação

Apresentação	3

José Gomes Temporão – Ministro da Saúde

Apresentação	5

Alberto Beltrame – Secretário de Atenção à Saúde

Introdução	7

Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Os Editores	9

Estrutura e Montagem	13

Protocolos

Acne Grave	21

Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais	37

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica – Alfaepoetina	59

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro III	77

Angioedema	93

Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha	109

Artrite Reativa – Doença de Reiter	127

Deficiência de Hormônio do Crescimento – Hipopituitarismo	143

Dermatomiosite e Polimiosite	161

Distonias Focais e Espasmo Hemifacial	183

Doença Celíaca	203

Doença de Parkinson	211

Doença Falciforme	233

Endometriose	253

Esclerose Lateral Amiotrófica	277

Espasticidade	291

Fibrose Cística – Insuficiência Pancreática	307

Fibrose Cística – Manifestações Pulmonares	323

Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica	339

Hiperplasia Adrenal Congênita	357

Hiperprolactinemia	375

Hipoparatiroidismo	395

Hipotireoidismo Congênito	409

Ictioses Hereditárias	421

Insuficiência Adrenal Primária – Doença de Addison	437

Insuficiência Pancreática Exócrina	453

Miastenia Gravis	465

Osteodistrofia Renal	489

Puberdade Precoce Central	507

Raquitismo e Osteomalacia	525

Síndrome de Guillan-Barré	545

Síndrome de Turner	563
Uveítes Posteriores Não Infecciosas	577

Editores e Equipe Técnica	597

Anexos

Anexo I – Cartas-Modelo	603
Anexo II – Ficha de Registro de Intervenção Farmacêutica	605

Estrutura e Montagem dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Os Editores



A estrutura e a montagem deste livro seguem o mesmo padrão utilizado na edição dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas de 2002. A estrutura de cada capítulo compreende seis módulos: 1. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas; 2. Termo de Esclarecimento e Responsabilidade; 3. Fluxograma de Tratamento; 4. Fluxograma de Dispensação; 5. Ficha Farmacoterapêutica; e 6. Guia de Orientação ao Paciente. Os módulos encontram-se inter-relacionados e abordam aspectos médicos, farmacêuticos e de gestão. Cada um deles segue uma padronização de formato que é explicada a seguir.

MÓDULO 1 - DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

As linhas gerais de diagnóstico, tratamento, monitorização clínica e laboratorial da doença são traçadas nesta seção. As diferentes intervenções terapêuticas são abordadas sob a perspectiva de criação de uma *linha de cuidado* envolvendo os vários níveis de atenção. Quando não fazia parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), adstrito, portanto, à Atenção Básica, o medicamento recomendado não constou nos módulos Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, Fluxograma de Dispensação, Ficha Farmacoterapêutica e Guia de Orientação ao Paciente. Reservaram-se estes módulos aos medicamentos do CEAF, sob responsabilidade de gestão das Secretarias Estaduais da Saúde.

Os textos dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs), juntamente com o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, foram publicados no Diário Oficial da União, sob a forma de portaria ministerial. Pequenas diferenças entre a portaria publicada e o texto deste livro são apenas estruturais, para respeitar a padronização do formato, preservando-se sempre o conteúdo. As normas para elaboração das diretrizes terapêuticas foram estabelecidas pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009.

Os PCDTs foram organizados na sequência apresentada abaixo. Alguma variação entre eles decorre das particularidades de cada doença.

1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Descreve detalhadamente a estratégia de busca utilizada na revisão de literatura, citando as bases de dados consultadas, palavras-chave, período no tempo e limites de busca (se utilizados), tipos e número de estudos identificados, critérios de inclusão dos estudos. Foram priorizadas as revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), os ensaios clínicos randomizados e, na ausência destes, a melhor evidência disponível, sempre acompanhada de uma análise da qualidade metodológica e sua implícita relação como estabelecimento de relação de causalidade.

2 INTRODUÇÃO

Corresponde à conceituação da situação clínica a ser tratada, com a revisão de sua definição e epidemiologia, potenciais complicações e morbimortalidade associada. Sempre que disponíveis, dados da epidemiologia da doença no Brasil foram fornecidos.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

Utiliza a classificação da doença ou condição segundo a CID-10.

4 DIAGNÓSTICO

Apresenta os critérios de diagnóstico para a doença, subdivididos em diagnóstico clínico, laboratorial ou por imagem, quando necessário.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Correspondem aos critérios a serem preenchidos pelos pacientes para serem incluídos no protocolo de tratamento com os medicamentos do CEAF. Estes critérios podem ser clínicos ou incluir exames laboratoriais e de imagem. Trata-se aqui de definir claramente a situação clínica na qual o benefício do tratamento é evidentemente superior ao risco.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Correspondem aos critérios que impedem a inclusão do paciente no PCDT podendo, em geral, configurar contraindicações absolutas relacionadas aos medicamentos ou situações clínicas peculiares em que não haja evidência de eficácia ou exista evidência de risco ao paciente.

7 CASOS ESPECIAIS

Compreendem situações a respeito da doença ou do tratamento em que a relação risco/benefício deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico prescritor, nas quais um Comitê de Especialistas, designado pelo gestor estadual, poderá ou não ser consultado para decisão final de tratar (exemplos: idosos, crianças, gestantes e existência de contraindicações relativas) ou em situações clínicas não contempladas nos critérios de inclusão, mas que necessitam de tratamento.

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

Constitui-se de um grupo técnico-científico capacitado que é proposto em determinados PCDTs em que se julga necessária a avaliação dos pacientes por motivos de subjetividade do diagnóstico, complexidade do tratamento, risco alto com necessidade de monitoramento, ou em casos especiais.

O Comitê de Especialistas deverá estar inserido, sempre que possível, em um Serviço Especializado ou em um Centro de Referência, sendo sua constituição uma recomendação que protege o paciente e o gestor, mas não uma obrigatoriedade.

9 CENTRO DE REFERÊNCIA

Tem como objetivo prestar assistência em saúde aos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), promovendo a efetividade do tratamento e o uso responsável e racional dos medicamentos preconizados nos PCDTs. O Centro de Referência (CR) pode proceder à avaliação, ao acompanhamento e, quando for o caso, à administração dos medicamentos. Sua criação é preconizada em alguns protocolos, com particularidades que deverão respeitar e adaptar-se a cada doença/condição ou cuidado especial requerido, como custo muito elevado, possibilidade de compartilhamento, necessidade de armazenamento, estabilidade, etc. A constituição do CR é uma recomendação, mas não uma obrigatoriedade.

10 TRATAMENTO

Discute-se o embasamento científico das opções de tratamento para todas as fases evolutivas da doença. Sempre que indicados, os tratamentos não farmacológicos (mudanças de hábitos, dieta, exercícios físicos, psicoterapia, fototerapia, entre outros) e cirúrgicos são também avaliados. O tratamento apresenta-se dividido em subitens.

10.1 FÁRMACOS

Indicam os nomes das substâncias ativas de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB) e as apresentações disponíveis do(s) medicamento(s) no SUS em ordem crescente das linhas de tratamento.

10.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Apresenta as doses terapêuticas recomendadas (incluindo mínima e máxima, quando houver), as vias de administração e os cuidados especiais, quando pertinentes. Indica os medicamentos a serem utilizados nas diferentes fases evolutivas, caso o esquema terapêutico seja distinto ou haja escalonamento de doses.

10.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Define o tempo de tratamento e os critérios para sua interrupção. Tão importante quanto os critérios de

início são os critérios de finalização de tratamento. Ênfase é dada no esclarecimento destes critérios com vista à proteção dos pacientes.

10.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Relata de forma objetiva os desfechos que podem ser esperados com o tratamento, isto é, desfechos com comprovação científica na literatura médica.

11 MONITORIZAÇÃO

Descreve quando e como monitorizar a resposta terapêutica ou a toxicidade do medicamento. Estão também contemplados efeitos adversos significativos que possam orientar uma mudança de opção terapêutica ou de dose.

12 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Define as condutas após o término do tratamento. Nos tratamentos crônicos, sem tempo definido, indica também quando e como os pacientes devem ser reavaliados.

13 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Esclarece ao gestor do SUS quais os passos administrativos que devem ser seguidos especificamente para a doença ou condição do PCDT, se houver alguma particularidade.

14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Refere-se à necessidade de preenchimento do TER, cuja obrigatoriedade é exclusiva para os medicamentos pertencentes ao CEAF.

15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

São numeradas e listadas segundo a ordem de aparecimento no texto, sendo identificadas por algarismos arábicos sobrescritos.

MÓDULO 2 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

O Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER) tem por objetivo o comprometimento do paciente (ou de seu responsável) e do médico com o tratamento estabelecido. Deve ser assinado por ambos após leitura pelo paciente e/ou seu responsável e esclarecimento de todas as dúvidas pelo médico assistente.

Com o objetivo de facilitar o entendimento por parte do paciente e/ou de seus cuidadores, o texto é escrito em linguagem de fácil compreensão. Em algumas situações, porém, são mantidos os termos técnicos devido à falta de um sinônimo de fácil entendimento pelo paciente. Nessas situações, o médico assistente é o responsável por tais esclarecimentos.

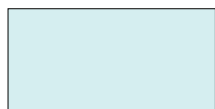
São citados como possíveis efeitos adversos os mais frequentemente descritos pelo fabricante do medicamento ou pela literatura científica. Efeitos raros são referidos apenas quando apresentam grande relevância clínica.

Os TERs podem dizer respeito a um único medicamento ou a um conjunto deles, a serem ou não empregados simultaneamente para a doença em questão. Nos TERs que se referem a mais de um medicamento, ficam assinalados, de forma clara para o paciente, os que compõem seu tratamento. Em alguns casos, os Protocolos incluem medicamentos que não fazem parte do CEAF, apresentando dispensação por meio de outros Componentes da Assistência Farmacêutica ou blocos de financiamento. Tais medicamentos não são incluídos nos TERs, não sendo seu preenchimento, nesses casos, obrigatório.

A concordância e a assinatura do TER constituem condição inarredável para a dispensação do medicamento do CEAF.

MÓDULOS 3 E 4 - FLUXOGRAMAS

Cada PCDT apresenta dois fluxogramas: o de tratamento (médico) e o de dispensação (farmacêutico), exceto os que não possuem medicamentos do CEAf. Os fluxogramas de tratamento representam graficamente as Diretrizes Terapêuticas, apontando os principais passos desde o diagnóstico até o detalhamento das respostas aos diferentes tratamentos ou doses. Os fluxogramas de dispensação apresentam as etapas a serem seguidas pelos farmacêuticos ou outros profissionais envolvidos nas etapas especificadas, desde o momento em que o paciente solicita o medicamento até sua efetiva dispensação. Foram construídos de forma a tornar rápido e claro o entendimento da Diretriz Diagnóstica e Terapêutica e colocados lado a lado no livro de maneira a tornar claras ao médico e ao farmacêutico as fases interligadas do seu trabalho, que sempre são complementares. Os fluxogramas adotam a seguinte padronização:



Caixa azul = Situação. Define o início dos fluxos, estabelecendo a situação do paciente.



Caixa cinza = Explicação. Detalha e/ou explica questões ou condutas.



Caixa rósea = Conduta restritiva. Especifica uma ação que necessita de atenção e/ou cautela.



Caixa verde = Conduta permissiva. Especifica um caminho aberto e mais frequentemente recomendado.



Caixa verde com linha grossa = Conduta final permissiva. Estabelece tratamento e/ou dispensação. Os próximos passos a partir desta caixa são de reavaliações do tratamento ou da dispensação.



Caixa rósea com linha grossa = Conduta final restritiva. Estabelece a interrupção do tratamento ou mudança de conduta.



Losango amarelo = Questionamento. Introduce uma pergunta a ser respondida (sim ou não) quando o fluxograma apresenta mais de um caminho a seguir.



Caixa laranja com bordas arredondadas = Alerta. Estabelece critérios de interrupção do tratamento e da dispensação.

Os fluxogramas de tratamento (médico) apresentam-se em formatos muito variáveis dependendo da estrutura do diagnóstico e do tratamento da doença em questão. Já os fluxogramas de dispensação (farmacêutico) têm uma estrutura geral comum. Alguns aspectos previamente estabelecidos podem facilitar a compreensão dos fluxogramas de dispensação e são abaixo discutidos.

- **Possui LME corretamente preenchido e demais documentos exigidos?**

No momento da solicitação do medicamento, deverá ser averiguado se estão preenchidos adequadamente os campos do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos do CEAf (LME) além dos demais documentos exigidos de acordo com a legislação vigente.

- **CID-10, exame(s) e dose(s) está(ão) de acordo com o preconizado pelo PCDT?**

O profissional deve averiguar se a CID-10, a(s) dose(s) prescrita(s) e o(s) exame(s) necessário(s) para avaliação da solicitação do medicamento estão em conformidade com o estabelecido no PCDT. As doses representam, via de regra, o mínimo e o máximo recomendado por dia, a fim de facilitar o cálculo do quantitativo a ser dispensado por mês.

- **Realização de entrevista farmacoterapêutica inicial com o farmacêutico**

Sugere-se que ocorra no momento da solicitação do(s) medicamento(s) pelo paciente ao gestor do SUS. Esta atividade envolve as definições da Atenção Farmacêutica e, quando realizada, deve ser desenvolvida pelo profissional farmacêutico. Para isso deve-se utilizar a **Ficha Farmacoterapêutica**, podendo os dados coletados ser utilizados para atividades de orientação ao paciente. A entrevista poderá ser feita após o deferimento e a autorização da dispensação, variando de acordo com a logística de cada estabelecimento de saúde. A realização da entrevista farmacoterapêutica e as etapas seguintes do fluxograma, que envolvem o processo da Atenção Farmacêutica, constituem uma recomendação, mas não uma obrigatoriedade.

- **Processo deferido?**

Feita a entrevista farmacoterapêutica, recomenda-se a avaliação técnica dos documentos exigidos para a solicitação dos medicamentos. Após esta avaliação, a dispensação deve ocorrer com as devidas orientações farmacêuticas ao paciente sobre o seu tratamento. Caso a solicitação seja indeferida ou não autorizada, o motivo deve ser explicado ao paciente, de preferência por escrito.

- **Orientar ao paciente.**

A entrevista farmacoterapêutica pode fornecer dados para o farmacêutico elaborar uma estratégia de orientação ao paciente. O farmacêutico deve informá-lo (oralmente e por escrito) sobre o armazenamento e uso correto do medicamento dispensado e entregar-lhe o respectivo **Guia de Orientação ao Paciente**.

- **Realização de entrevista farmacoterapêutica de monitorização**

Sugere-se uma entrevista a cada dispensação. Realizada pelo farmacêutico, sob as definições da Atenção Farmacêutica, a **Ficha Farmacoterapêutica** serve de registro das informações de seguimento do paciente.

A cada dispensação, ou quando especificado no PCDT, o farmacêutico deve solicitar, avaliar e registrar os exames laboratoriais, bem como registrar os eventos adversos ocorridos. Em caso de alteração dos exames laboratoriais não compatível com o curso da doença e/ou eventos adversos significativos que necessitem de avaliação médica, o paciente deve ser encaminhado ao médico assistente. Se os eventos forem avaliados como potencialmente graves, o farmacêutico poderá suspender a dispensação até a avaliação pelo médico assistente. Na ocorrência de alterações laboratoriais não compatíveis com o curso do tratamento ou de eventos adversos significativos, a próxima dispensação poderá ser efetuada somente se os parâmetros estiverem condizentes com os definidos no PCDT ou mediante parecer favorável (por escrito) do médico assistente à continuidade do tratamento. O farmacêutico pode manifestar-se através de **carta ao médico assistente** (Anexo 1), entregue ao paciente, ou através de comunicação direta ao médico assistente. As condutas seguidas e as demais informações pertinentes devem ser descritas na **Ficha de Registro da Intervenção Farmacêutica** (Anexo 2).

- **Os exames laboratoriais mostraram alterações não compatíveis com o curso do tratamento ou o paciente apresentou sintomas que indiquem eventos adversos significativos?**

Esta pergunta é direcionada à investigação de alterações laboratoriais que não estejam de acordo com o esperado para o medicamento ou com o curso da doença, bem como à verificação de ocorrência de eventos adversos.

Orientação sumária, na forma de perguntas e respostas com valores de referência e eventos adversos significativos que necessitem de avaliação médica, encontra-se na **Ficha Farmacoterapêutica**.



- **Realização de exames necessários para a monitorização**

Este item fornece informações a respeito dos exames ou documentos que devem ser monitorizados e/ou avaliados, não sendo obrigatório para todos os Protocolos.

MÓDULO 5 - FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

Para cada protocolo é apresentada uma **Ficha Farmacoterapêutica**, caracterizada por um roteiro de perguntas com o intuito de servir como instrumento para o controle efetivo do tratamento estabelecido, promovendo o acompanhamento dos pacientes relativo a eventos adversos, exames laboratoriais, interações medicamentosas e contraindicações, entre outros. O farmacêutico pode ainda incorporar outras perguntas pertinentes. Além disso, a **Ficha Farmacoterapêutica** tem como propósito servir de instrumento de acompanhamento dos desfechos de saúde da população.

As tabelas não foram concebidas com relação ao tamanho para representar a real necessidade da prática, devendo o farmacêutico adaptá-las para o registro mais adequado das informações. Como regra, a **Ficha Farmacoterapêutica** é concebida para 1 ano de acompanhamento e consta de três itens:

1 DADOS DO PACIENTE

Apresenta dados de identificação do paciente, do cuidador (se necessário) e do médico assistente.

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

São apresentadas perguntas de cunho geral (outras doenças diagnosticadas, uso de outros medicamentos, história de reações alérgicas e consumo de bebidas alcoólicas, entre outros) e específico para cada medicamento. Quando pertinentes, são listadas as principais interações medicamentosas e as doenças nas quais o risco/benefício para uso do medicamento deve ser avaliado.

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Apresenta perguntas que orientam o farmacêutico a avaliar o paciente quanto aos exames laboratoriais e à ocorrência de eventos adversos. Em caso de suspeita de um evento significativo ou alteração laboratorial não compatível com o curso da doença, o farmacêutico deve encaminhar o paciente ao médico assistente acompanhado de carta; em casos peculiares, deve realizar contato telefônico.

Na tabela de registro dos exames laboratoriais, o campo “Previsão de data” deve ser preenchido para estimar a data de realização do exame, que não necessita ser obrigatoriamente seguida.

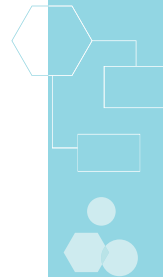
Tabela de Registro de Eventos Adversos

Apresenta tabela para registro da data da entrevista farmacoterapêutica, do evento adverso relatado e de sua intensidade, bem como da conduta praticada. As principais reações adversas já relatadas para o medicamento são listadas.

Tabela de Registro da Dispensação

Apresenta tabela para registro do que foi dispensado, com informações sobre data da dispensação, medicamento (registrando-se o nome comercial para controle do produto efetivamente dispensado), lote, dose, quantidade dispensada e farmacêutico responsável pela dispensação. Nesta tabela também pode ser indicada a eventual necessidade de que a próxima dispensação seja feita mediante parecer médico.

A Tabela de Registro da Dispensação foi elaborada para registro de um medicamento. Devem ser usadas tantas tabelas quantas forem necessárias para usuários de mais de um medicamento.



MÓDULO 6 - GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

O Guia de Orientação ao Paciente é um material informativo que contém as principais orientações sobre a doença e o medicamento a ser dispensado. O farmacêutico deve dispor deste material, o qual, além de servir como roteiro para orientação oral, será entregue ao paciente, buscando complementar seu processo educativo. A linguagem utilizada pretende ser de fácil compreensão por parte do paciente. Na medida do possível, não foram empregados jargões médicos nem termos rebuscados. Como regra, o elenco de medicamentos do PCDT encontra-se em um único Guia de Orientação ao Paciente, no qual os medicamentos utilizados devem ser assinalados, quando pertinente.



Acne Grave

Portaria SAS/MS nº 143, de 31 de março de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A busca na literatura foi realizada através da avaliação de artigos publicados entre 1980 e setembro de 2009, com as palavras-chave *acne vulgaris* e *therapeutics* (Mesh), incluindo-se ensaios clínicos, metanálise ou diretrizes terapêuticas conduzidos com humanos e escritos na língua inglesa. Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Cochrane e Scielo. A busca gerou 292 artigos, sendo que a grande maioria era de estudos com terapias tópicas, hormonais e *laser*, entre outros. Quando a pesquisa foi restringida ao tema de interesse do protocolo, utilizando-se os termos *acne vulgaris* e *isotretinoin* (Mesh), foram encontrados 40 artigos. Foram excluídos da análise estudos sobre o uso da isotretinoína para outros fins terapêuticos, tratamentos com fórmula de isotretinoína não disponível no Brasil (micronizada), tratamentos para acne que não incluíam isotretinoína e estudos que somente avaliavam aspectos específicos dos efeitos adversos laboratoriais e moleculares do tratamento com isotretinoína. Desta seleção, foram analisados 11 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 2 diretrizes terapêuticas utilizados neste protocolo. No banco de dados Cochrane, foram encontradas 4 revisões sistemáticas, mas apenas uma foi avaliada, visto que as demais eram referentes a tratamentos diversos para acne que não incluíam isotretinoína. Foram utilizados também estudos não indexados pertinentes ao tema.

2 INTRODUÇÃO

Acne é uma dermatose extremamente comum na prática médica. Em recente levantamento epidemiológico realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, acne foi a causa mais frequente de consultas ao dermatologista, correspondendo a 14% de todos os atendimentos¹. Outros estudos epidemiológicos mostram que 80% dos adolescentes e adultos jovens entre 11-30 anos de idade irão sofrer de acne². Seu tratamento justifica-se pela possibilidade de evitar tanto lesões cutâneas permanentes quanto aparecimento ou agravamento de transtornos psicológicos oriundos do abalo à autoestima ocasionado pelas lesões³⁻⁵.

Os principais fatores etiopatogênicos relacionados à acne são: 1) produção de andrógenos pelo corpo, 2) produção excessiva de sebo, 3) alteração na descamação do epitélio do ducto da glândula sebácea, 4) proliferação de *Propionibacterium acnes*, e 5) respostas inflamatórias e imunológicas do indivíduo⁶.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DAS DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- L70.0 Acne vulgar
- L70.1 Acne conglobata
- L70.8 Outras formas de acne

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de acne é clínico e caracterizado por lesões cutâneas variadas, como comedos abertos e fechados, pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos, cistos, lesões conglobatas e cicatrizes. As lesões envolvem principalmente a face e o dorso, mas podem estender-se para a região superior dos braços e do tórax anterior.

Consultores: Gabriela Maldonado, Ana Maria Costa Pinheiro Sampaio, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

A acne pode ser classificada, quanto a sua gravidade – o que se torna muito importante para a tomada de decisões terapêuticas⁶ –, em:

- acne não inflamatória
 - acne comedônica (grau I) – presença de comedos abertos
- acne inflamatória:
 - papulopustulosa (grau II) – pápulas inflamatórias ou pústulas associadas aos comedos abertos;
 - nodulocística (grau III) – lesões císticas e nodulares associadas a qualquer das lesões anteriores;
 - conglobata (grau IV) – presença das lesões anteriores associadas a nódulos purulentos, numerosos e grandes, formando abscessos e fístulas que drenam material purulento.

Outras informações clínicas que determinam a gravidade da acne são a extensão das lesões e a presença de cicatrizes.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devido ao seu potencial teratogênico e às várias reações adversas possíveis, o tratamento com isotretinoína oral para acne deve ser restrito aos casos mais graves e refratários a outras medidas terapêuticas, bem como aos pacientes dos quais se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento.

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo e necessariamente a quarta:

- acne nodulocística grave;
- acne conglobata;
- outras variantes graves de acne;
- ausência de resposta satisfatória ao tratamento convencional, incluindo antibióticos sistêmicos administrados por um período de pelo menos 2 meses⁶ (doxiciclina na dose de 100 mg /dia é um exemplo de opção terapêutica);
- acne com recidivas frequentes, requerendo cursos repetidos e prolongados de antibiótico sistêmico^{2,6-8}.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das condições abaixo:

- gravidez;
- amamentação;
- hipersensibilidade à isotretinoína, à vitamina A ou aos componentes da fórmula.

Seu uso deve ser evitado ou realizado com cuidado nos casos de:

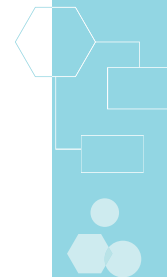
- insuficiência hepática – não há descrição na literatura de valores alterados de transaminases hepáticas que tornem o uso de isotretinoína contraindicado;
- pacientes com menos de 15 anos;
- alterações no metabolismo de lipídios expressas pelo nível sérico de triglicerídios > 500 mg/dl ou nível sérico de colesterol > 300 mg/dl⁹⁻¹². Os pacientes excluídos por alteração no metabolismo dos lipídios poderão ser incluídos neste protocolo após correção da dislipidemia por tratamento específico;
- ausência de condições de compreender e executar as orientações médicas.

7 CASOS ESPECIAIS

Nas mulheres com potencial de gravidez, o uso de isotretinoína está contraindicado, exceto se preencherem todos os requisitos abaixo:

- apresentar acne nodulocística grave refratária à terapia usual;
- mostrar-se confiável para compreender e executar as orientações dadas;
- ter recebido orientações verbais e por escrito sobre os riscos do uso de isotretinoína durante a gestação e de possíveis falhas dos métodos contraceptivos utilizados;
- iniciar o tratamento no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual regular.

Em mulheres com possibilidade de engravidar e que preencham as condições acima, recomenda-se o uso de 2 métodos anticoncepcionais desde 2 meses antes do tratamento até 1 mês após seu final. O teste sorológico de gravidez deve ser negativo antes do início e realizado mensalmente até 5 semanas após a última administração da isotretinoína¹³.



8 TRATAMENTO

A escolha do tratamento para acne compreende uma série de opções que irão variar de acordo com a gravidade do quadro. Estas opções incluem o uso de substâncias de limpeza de pele, retinoides e fármacos antibacterianos tópicos para os casos mais leves até o uso de antibióticos sistêmicos, terapias hormonais e o uso de isotretinoína para os casos mais graves e resistentes.

Os ECRs que avaliam o uso da isotretinoína oral para o tratamento da acne foram analisados em uma revisão sistemática realizada em 1999¹⁴, a única feita até o momento com esse fim. A revisão sistemática buscou ECRs com a palavra-chave acne e avaliou publicações de todos os tipos de tratamento para todos os graus de acne. Foram selecionados 250 artigos; destes, apenas 9 estudaram o uso de isotretinoína oral.

Peck e cols.¹⁵ realizaram um dos primeiros estudos comparando isotretinoína oral com placebo em pacientes com acne grave. Foram avaliados 33 pacientes randomizados nos 2 grupos, sendo que aqueles que receberam isotretinoína o fizeram em uma dose média de 0,65 mg/kg/dia por 16 semanas. Os resultados clínicos favoráveis ao uso da isotretinoína foram estatisticamente significativos, mas o estudo teve muitas limitações metodológicas, pois, além do número pequeno de pacientes, cerca de metade dos do grupo placebo apresentou piora clínica, necessitando abandonar o estudo.

Estudos comparando isotretinoína oral com outras terapias sistêmicas foram feitos por Prendiville e cols.¹⁶ e Lester e cols.¹⁷ com dapsona e tetraciclina, respectivamente. O primeiro foi realizado com 40 pacientes com acne grave randomizados para receber isotretinoína (40 mg/dia) ou dapsona (100 mg/dia), acompanhados por 16 semanas. Ambos os grupos apresentaram melhora clínica significativa, porém, no grupo dapsona, a melhora foi mais tardia. Na comparação entre os grupos, o que recebeu isotretinoína apresentou melhora mais significativa, mas a análise estatística não é descrita para todas as variáveis. Lester e cols. avaliaram 30 pacientes randomizados para receber isotretinoína (1 mg/kg/dia) ou tetraciclina (1.000 mg/dia). Não houve diferença significativa entre os grupos na semana 12, porém, no seguimento pós-terapia, os pacientes que usaram isotretinoína tiveram melhora significativa quanto ao número e ao tamanho dos cistos, assim como com relação à contagem de comedos e pústulas.

No início da década de 1980, vários trabalhos foram desenvolvidos para avaliar a resposta clínica da acne a doses variadas de isotretinoína.

Em 1980, Farrel e cols.¹⁸ publicaram um ECR com 14 pacientes divididos em 3 grupos para uso de isotretinoína nas doses de 1,0, 0,5 e 0,1 mg/kg/dia por 12 semanas, tendo mostrado diferença significativa em todos os pacientes em comparação ao estado basal, mas sem diferença entre os grupos. Em 1982, King e cols.¹⁹ avaliaram, por 16 semanas, 28 pacientes randomizados em 3 grupos com as mesmas doses do estudo anterior e mostraram resultados semelhantes tanto na resposta clínica como na taxa de redução de sebo, sem diferença entre os grupos. Jones e cols.²⁰, em 1983, e Stewart e cols.²¹, no mesmo ano, publicaram trabalhos com metodologia similar e mostraram que num grupo de 76 e 22 pacientes, respectivamente, a taxa de excreção de sebo foi significativamente menor no grupo que recebeu 1 mg/kg/dia de isotretinoína comparado aos outros grupos, mas a avaliação clínica da acne não mostrou diferença entre eles. Em todos estes trabalhos, especialmente no de Jones e cols.²⁰, que seguiu os pacientes por 16 semanas após o término do tratamento, houve tendência a menos relapsos nos grupos com doses maiores de isotretinoína, mas os dados não apresentaram análise estatística.

Van der Meeren e cols.²², em 1983, mostraram, através de ECR com 58 homens com acne conglobata, que não houve diferença significativa na avaliação clínica da acne entre grupos que recebiam 0,5 ou 1 mg/kg de isotretinoína por via oral. O resultado foi avaliado após 12 semanas e mostrou que os efeitos adversos clínicos foram mais frequentes e mais graves nos pacientes que receberam dose maior do medicamento.

Em 1984, foi publicado por Strauss e cols.²³ o maior ECR comparando doses de isotretinoína: 150 pacientes alocados em caráter multicêntrico. Foi o primeiro trabalho a mostrar diferença significativa na avaliação do grau de acne entre os grupos que receberam 1 e 0,1 mg/kg/dia já a partir da quarta semana após o término do tratamento. O estudo mostrou também que apenas 10% dos pacientes que receberam a dose maior de isotretinoína necessitaram de retratamento contra 42% dos que receberam a dose menor.



Com base nestes estudos, surgiram as considerações do uso de dose maior de isotretinoína com vistas à resposta clínica sustentada. Ainda que os efeitos adversos sejam mais frequentes, geralmente são de pouca gravidade e reversíveis ao término da terapia.

Em 1993, com o objetivo de avaliar recidivas e necessidade de retratamentos, Layton e cols.²⁴ publicaram estudo observacional com 88 pacientes após 10 anos de uso de isotretinoína nas doses de 0,5-1 mg/kg/dia por 16 semanas ou até 85% de melhora clínica. Os achados revelaram que 61% estavam sem lesões, 16% necessitaram de terapia complementar com antibióticos e 23% realizaram retratamento com isotretinoína.

Em 2001, Gollnick e cols.²⁵ realizaram um ECR aberto com 85 pacientes do sexo masculino com acne grave (grau IV). Foram randomizados 50 pacientes para receber minociclina (100 mg/dia + ácido azelaico a 20% em gel tópico) e 35 para receber isotretinoína em doses regressivas iniciando com 0,8 mg/kg/dia e indo até 0,5 mg/kg/dia. Os pacientes receberam os respectivos tratamentos por 6 meses e depois foram seguidos por mais 3 meses, sendo que o grupo minociclina seguiu recebendo ácido azelaico tópico, e o grupo da isotretinoína, não. Ambos os tratamentos foram eficazes, porém a isotretinoína foi superior. Os efeitos adversos foram leves em ambos os grupos.

Kaymak e cols.²⁶, em 2006, avaliaram, em estudo observacional, 100 pacientes em tratamento para acne com isotretinoína na dose de 100 mg/kg/dose total com doses diárias de 0,5 a 1 mg/kg/dia. Os desfechos foram melhora clínica e efeitos adversos: 91% dos pacientes tiveram cura das lesões e 9% melhora parcial. Apenas efeitos adversos mucocutâneos foram relatados, sendo que 100% dos pacientes apresentaram queilite.

Akman e cols.²⁷, em 2007, realizaram ECR para testar doses intermitentes de isotretinoína e compará-las com a dose-padrão contínua. Sessenta e seis pacientes com acne moderada a grave foram divididos em três grupos para receber isotretinoína na dose de 0,5 mg/kg/dia: nos primeiros 10 dias do mês por 6 meses (grupo 1), todos os dias do primeiro mês e depois nos 10 primeiros dias de cada mês por 5 meses (grupo 2) ou diariamente por 6 meses (grupo 3). Todos os esquemas de tratamento foram eficazes ($p < 0,001$). A isotretinoína em dose-padrão (grupo 3) foi superior à intermitente do grupo 1 nos casos de acne grave ($p = 0,013$). Este foi o primeiro estudo randomizado considerando doses intermitentes. Embora os resultados tenham sido interessantes, foi um estudo pequeno, com cerca de 20 pacientes em cada grupo. Além disso, não há informações sobre taxas de recidiva dos esquemas alternativos, e é importante ressaltar que nos pacientes mais graves, nos quais está focado este protocolo, o esquema contínuo foi superior.

Em 2007, um ECR de Oprica e cols.²⁸ comparou a eficácia clínica e microbiológica de isotretinoína (1 mg/kg/dia) com tetraciclina (500 mg/dia por via oral + adapaleno a 0,1% em gel tópico) para tratamento de acne moderada a grave em 52 pacientes. Houve superioridade significativa da eficácia clínica no grupo da isotretinoína, assim como redução total de *Propionibacterium acnes*. Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de bactérias resistentes.

Há poucos trabalhos comparativos avaliando o tratamento de acne com isotretinoína porque as tentativas nos estudos iniciais já mostraram resultados nunca antes obtidos com terapias convencionais. Nenhum outro tratamento leva à cura das lesões em porcentagem tão alta de resposta como isotretinoína, e seu uso acabou consagrado.

8.1 FÁRMACO

- Isotretinoína: cápsulas de 10 e 20 mg

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose varia de 0,5-2 mg/kg/dia, em 1 ou 2 tomadas diárias, ingerido(s) com os alimentos junto às refeições. A dose preconizada é de 0,5-1,0 mg/kg/dia, mas pacientes com lesões muito avançadas ou preponderantemente no tronco podem receber até 2 mg/kg/dia. A dose pode ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos.

Atingir uma dose total cumulativa de 120-150 mg/kg é recomendado para diminuir as recidivas^{29,30}.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento irá depender da dose total diária e da dose total cumulativa. Na maioria dos casos, este tempo será de 4 a 6 meses. Um segundo período de tratamento pode ser iniciado 2 meses após a interrupção do tratamento anterior se as lesões persistirem ou houver recorrência de lesões graves.

São critérios de interrupção do tratamento triglicerídios > 800 mg/ml (risco de pancreatite)¹² e transaminases hepáticas > 2,5 vezes o valor normal.

Neste caso, deve-se interromper o tratamento e repetir os exames em 15 dias. Se o valor das transaminases tiver retornado ao normal, pode-se reintroduzir isotretinoína em dose mais baixa com controle estrito. Caso os exames se mantenham alterados, o paciente deve ser encaminhado para investigação de hepatopatia. Nos aumentos de transaminases hepáticas < 2,5 vezes o valor normal, deve-se reduzir a dose da isotretinoína e repetir os exames em 15 dias. Se os valores estiverem normais, deve-se manter o tratamento; caso contrário, deve-se interromper o tratamento e investigar hepatopatia²⁹.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A resposta terapêutica geralmente não ocorre antes de 1-2 meses do início do tratamento; da mesma forma, os benefícios terapêuticos permanecem por alguns meses após o término da terapia. As pústulas tendem a melhorar antes das pápulas e dos nódulos, e as lesões de face tendem a responder mais rapidamente do que as de tronco².

Após usar a dose total cumulativa, cerca de 15% dos casos não terão remissão completa e, mesmo que as recomendações em termos do uso da dose ideal sejam cumpridas, ocorrerão recidivas em cerca de 20% dos pacientes³¹. Os fatores de risco relacionados à recidiva são uso de dose baixa de isotretinoína (0,1-0,5 mg/kg), acne grave, acne acometendo tronco e mulheres com mais de 25 anos ao início da terapia. Geralmente as recidivas ocorrem no primeiro ano após o tratamento e raramente após 3 anos.

9 MONITORIZAÇÃO

A alteração no perfil lipídico é um efeito colateral comum ao uso da isotretinoína. Estudo de coorte populacional mostrou que a elevação de triglicerídios ocorreu em 45% dos pacientes durante o tratamento e que aumento de colesterol total foi encontrado em 30% deles³². Geralmente as elevações são leves e não determinam a interrupção do tratamento.

No caso de alteração do perfil lipídico, os pacientes devem ser seguidos do ponto de vista clínico e laboratorial a cada 3 meses. Deve ser realizada orientação dietética, com redução do consumo de açúcares simples e bebida alcoólica para triglicerídios, e redução no consumo de alimentos ricos em gordura saturada para controle do colesterol. A redução da dose de isotretinoína dependerá do resultado dos exames subsequentes e da dieta²⁹. A incidência de elevação nos níveis de transaminases hepáticas é relativamente baixa (11%), e a maioria das elevações é leve (91%)²⁹. Deve-se dar atenção àqueles pacientes com maior risco de hepatotoxicidade: consumo de álcool, antecedente de hepatopatia e terapia medicamentosa concomitante^{29,32}.

Associação entre depressão/suicídio e tratamento com isotretinoína foi descrita em vários relatos de casos³³. No entanto, pequenos ensaios clínicos não confirmaram a associação^{34,35}, e uma revisão sistemática sobre o tema concluiu que as informações disponíveis atualmente são insuficientes para estabelecer uma relação causal entre o medicamento e o risco de depressão e suicídio³⁶. Sugere-se atenção para a possibilidade do surgimento desses sintomas nos pacientes em tratamento.

Devido aos possíveis efeitos adversos do fármaco, a relação entre risco e benefício deve ser avaliada nos pacientes com predisposição a desenvolver alterações nos seguintes órgãos ou sistemas:

- sistema nervoso central – fadiga, cefaleia, pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana), alterações visuais;
- pele e mucosas – ressecamento de pele e mucosas (xerose, conjuntivite, queilite, uretrite) e fotossensibilidade. Os efeitos mucocutâneos são os mais comuns relacionados à terapia e podem ocorrer em até 100% dos pacientes;
- trato gastrointestinal – boca seca, náuseas, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal;
- trato geniturinário – proteinúria, hematúria e perda da função renal;
- sistema musculoesquelético – artralgia, dor muscular e hiperostose;
- olhos – conjuntivite, opacidade corneana, fotofobia, intolerância a lentes de contato e diminuição da visão noturna;

- sistema hematopoiético – anemia, leucopenia, trombocitopenia e trombocitose;
- possibilidade de interações medicamentosas em usuários de: carbamazepina (diminuição de seu nível sérico); tetraciclina e minociclina (aumento da incidência de pseudotumor cerebral e papiledema); vitamina A (potencialização dos efeitos tóxicos da isotretinoína); álcool (reação semelhante à do dissulfiram, com náuseas, cefaleia, hipotensão e síncope).

O controle das enzimas hepáticas (AST e ALT), colesterol total e frações e triglicerídios deve ser realizado antes do início do tratamento e repetido após 30 dias e a cada 3 meses.

O teste de gravidez deve ser repetido 1 vez por mês durante todo o tratamento.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento é definido pelo peso do paciente e pela dose diária do medicamento. Em geral, o tratamento dura de 6-9 meses. Após o término, o medicamento permanece no organismo por 30 dias^{37,38}. Entretanto, sugere-se que a anticoncepção seja mantida por 60 dias como medida de segurança, já que os ciclos menstruais das pacientes são variáveis bem como o período do mês em que será interrompido o uso de isotretinoína. Após 30 dias da suspensão do tratamento, não é necessária monitorização laboratorial.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

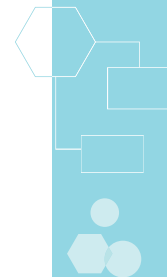
Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação do uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2006;81(6):549-58.
2. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
3. Picardi A, Abeni D, Melchi CF, Puddu P, Pasquini P. Psychiatric morbidity in dermatological outpatients: an issue to be recognized. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):983-91.
4. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol*. 1999;140(4):672-6.
5. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol*. 1986;115(3):386.
6. Sinclair W, Jordaan HF; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J*. 2005;95(11 Pt 2):881-92.
7. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):439-44.
8. Katsambas AD, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):412-8.
9. Marsden JR. Lipid metabolism and retinoid therapy. *Pharmacol Ther*. 1989;40(1):55-65.
10. Marsden J. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol*. 1986;114(4):401-7.
11. Lestringant GG, Frossard PM, Agarwal M, Galadar IH. Variations in lipid and lipoprotein levels during isotretinoin treatment for acne vulgaris with special emphasis on HDL-cholesterol. *Int J Dermatol*. 1997;36(11):859-62.
12. McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidaemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(12):1855-8.
13. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(6):900-6.
14. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Management of acne. Summary, Evidence



- Report/Technology Assessment: Number 17 [Internet]. Rockville (MD): AHRQ; [cited 2010 May 5]. Publication No. 01-E018; Mar 2001. Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/acnesum.htm>.
15. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, Pandya M, Arnaud-Battandier J, Gross EG, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 1982;6(4 Pt 2 Suppl):735-45.
 16. Prendiville JS, Logan RA, Russell-Jones R. A comparison of dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of nodular cystic acne. *Clin Exp Dermatol.* 1988;13(2):67-71.
 17. Lester RS, Schachter GD, Light MJ. Isotretinoin and tetracycline in the management of severe nodulocystic acne. *Int J Dermatol.* 1985;24(4):252-7.
 18. Farrel LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *Am Acad Dermatol.* 1980;3(6):602-11.
 19. King K, Jones DH, Daltrey DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol.* 1982;107(5):583-90.
 20. Jones DH, King K, Miller AJ, Cunliffe WJ. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 1983;108(3):333-43.
 21. Stewart ME, Benoit AM, Stranieri AM, Rapini RP, Strauss JS, Downing DT. Effect of oral 13-cis-retinoic acid at three dose levels on sustainable rates of sebum secretion and on acne. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(4):532-8.
 22. van der Meeren HL, van der Schroeff JG, Stijnen T, van Duren JA, van der Dries HA, van Voorst Vader PC. Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne. *Dermatologica.* 1983;167(6):299-303.
 23. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(3):490-6.
 24. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris – 10 years later: a safe and successful treatment. *Br J Dermatol.* 1993;129(3):292-6.
 25. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol.* 2001;11(6):538-44.
 26. Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatol Nurs.* 2006;18(6):576-80.
 27. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyuturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(10):467-73.
 28. Oprica C, Emtestam L, Hagströmer L, Nord CE. Clinical and microbiological comparisons of isotretinoin vs tetracycline in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(3):246-54.
 29. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(1):13-9.
 30. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatol Ther.* 2006;19 (5):272-9.
 31. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol.* 1993;129(3):297-301.
 32. Zane LT, Leyden WA, Marqueling BA, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006;142(8):1016-22.
 33. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4):515-9.
 34. Ferahbas A, Turan MT, Esel E, Utas S, Kutlugun C, Kilic CG. A pilot study evaluating anxiety and depressive scores in acne patients treated with isotretinoin. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(3):153-7.
 35. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. *Am J Psychiatry.* 2005;162(5):983-91.
 36. Marqueling AL, Zane LT. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin Cutan Med Surg.* 2005;24(2):92-102.
 37. Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology.* 1998;196(1):140-7.
 38. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):196-205.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Isotretinoína

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **isotretinoína**, indicada para o tratamento de **acne grave**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a seguinte melhora:

- melhora da pele.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

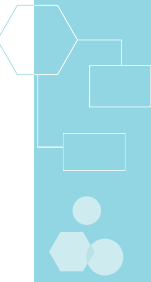
- contraindicado na gestação ou em mulheres que planejam engravidar;
- contraindicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e a seus derivados;
- efeitos adversos – pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, coceiras na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos (por exemplo, conjuntivite, catarata), queda de cabelo, pelos – aumento do crescimento dos pelos, dores musculares, dores nas articulações, dor de cabeça, zumbido no ouvido, náuseas, vômitos, diarreia, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, aumento ou diminuição das plaquetas (células da coagulação), aumento dos triglicerídios ou do colesterol, aumento do ácido úrico no sangue, aumento da possibilidade de infecções. Os efeitos mais raros incluem inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- possibilidade de ocorrência de piora da acne nas primeiras semanas do tratamento;
- pacientes com problemas depressivos devem ser cuidadosamente acompanhados em caso de piora do quadro;
- recomenda-se a utilização de cremes com fator de proteção solar, visto que o sol pode provocar o aparecimento de reações na pele;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

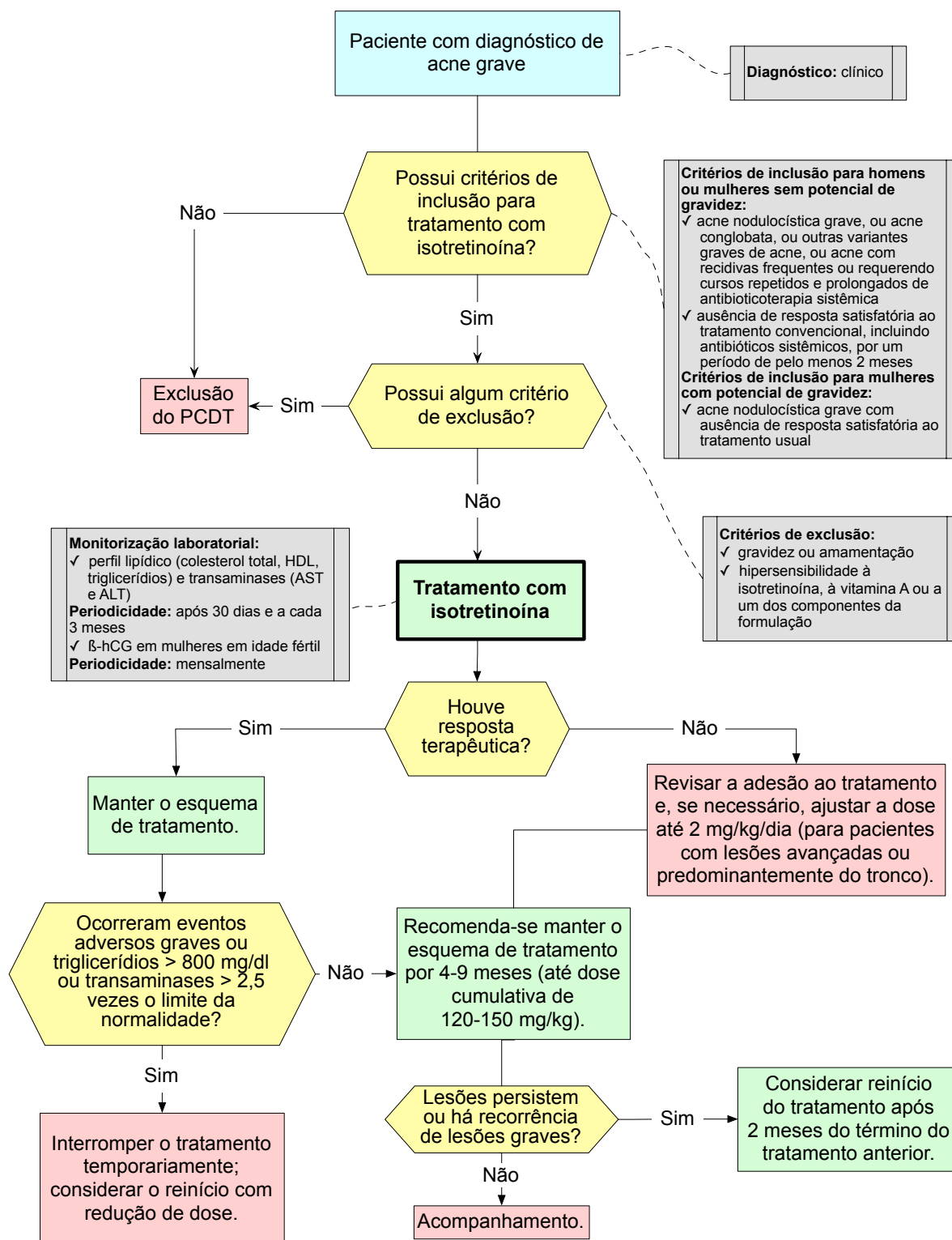
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

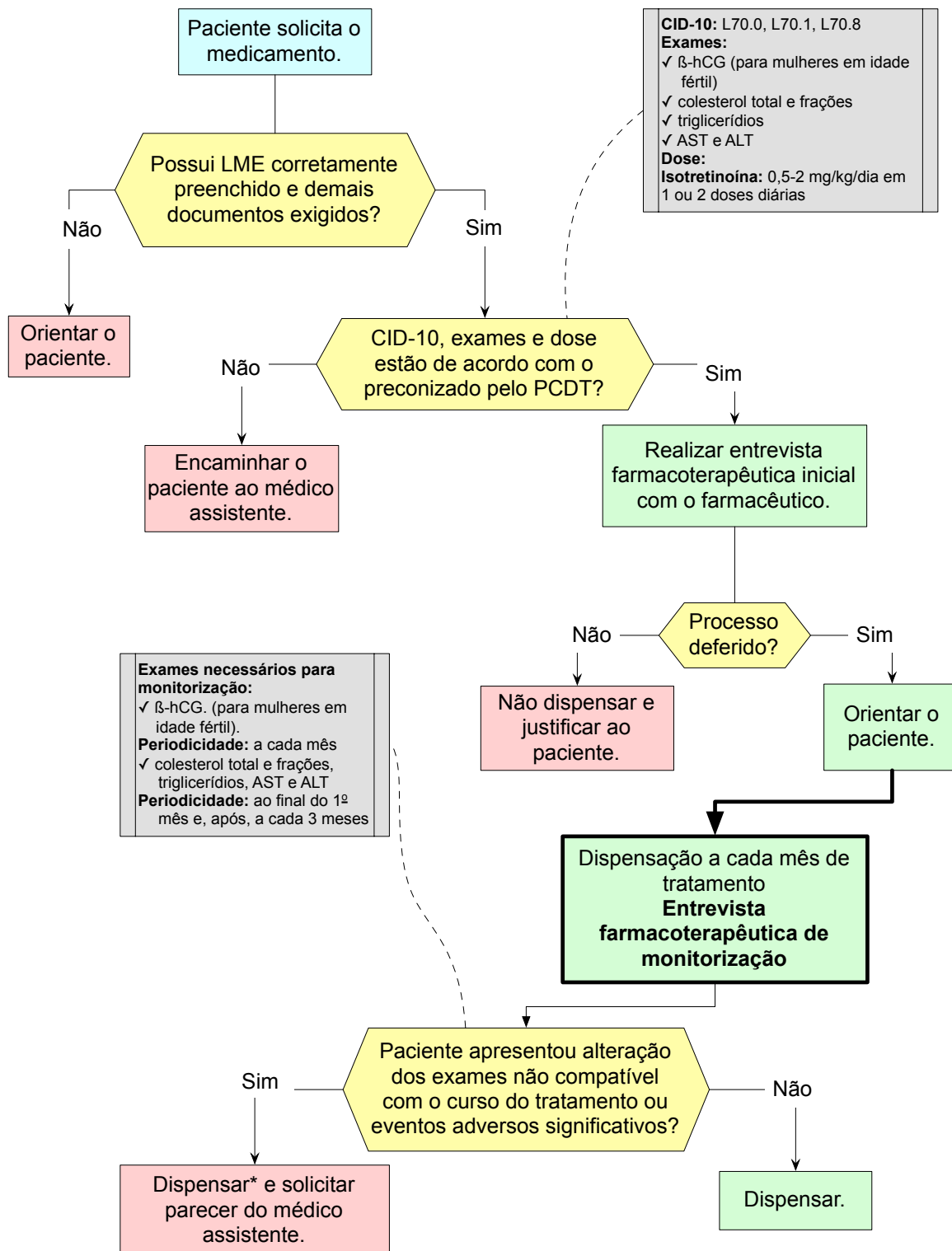
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Acne Grave



Fluxograma de Dispensação de Isotretinoína Acne Grave



* **Observação:** se triglicerídios acima de 800mg/ml; transaminases hepáticas > 2,5 vezes o valor normal: **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Acne Grave

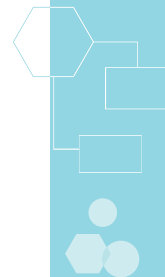
1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

- 2.1 Tem o paciente mais 15 anos de idade?
☐ não → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
☐ sim → Dispensar
- 2.2 Qual o diagnóstico clínico? (coletar esta informação no LME)
☐ Acne comedônica (grau I) → critério de exclusão para uso de isotretinoína. Reavaliar solicitação do medicamento
☐ Acne papulopustulosa (grau II) → critério de exclusão para uso de isotretinoína. Reavaliar solicitação do medicamento
☐ Acne nodulocística grave
☐ Acne conglobata
☐ Outras variantes graves de acne → Quais? _____
- 2.3 Já usou antibióticos por pelo menos 2 meses?
☐ não → critério de exclusão para uso de isotretinoína. Primeira opção de tratamento deve ser com antibióticos sistêmicos
☐ sim → Quais? _____
- 2.4 Apresentou teste de gravidez (β -hCG) negativo?
☐ não → Não dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente
☐ sim → Dispensar
- 2.5 Faz uso de métodos anticoncepcionais?
☐ não → Não dispensar temporariamente e encaminhar a paciente ao atendimento ginecológico
☐ sim → Dispensar. Quais? _____
- 2.6 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais? _____

(Se dislipidemia (colesterol > 300 mg/dl e triglicerídios > 500 mg/dl), não dispensar e encaminhar o paciente para tratamento prévio. Se insuficiência hepática, não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente)



2.7 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Risco de interação da isotretinoína com tetraciclina, minociclina e carbamazepina; o uso de vitamina A potencializa os efeitos tóxicos da isotretinoína → orientar o paciente quanto ao risco do uso de complexos vitamínicos que contenham a vitamina.

2.8 Faz uso de bebidas alcoólicas?

☐ não

☐ sim → Com que frequência? _____

(Desaconselhar o uso durante o tratamento – efeito dissulfiram)

2.9 Faz uso de lentes de contato?

☐ não

☐ sim → Desaconselhar o uso durante o tratamento

(Informar sobre risco de ressecamento de mucosas)

2.10 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data							
Colesterol			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
HDL			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
LDL			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
Triglicerídios			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
AST			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
ALT			XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX
β-hCG							

3.1 Apresentou exames com valores alterados?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher a Tabela Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

3.3 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, prurido na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos (por exemplo, conjuntivite, catarata), queda de cabelo ou aumento do crescimento dos pelos, mialgias, artralgias, cefaleia, zumbido no ouvido, náuseas, vômitos, diarreia, icterícia, infecções

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

* **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSACÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Isotretinoína

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ACNE GRAVE**.

1 DOENÇA

- A acne é classificada como grave quando as “espinhas” ocorrem em grande extensão (rosto e/ou tronco), com secreção de inflamação, podendo deixar lesões na pele.
- A acne grave pode trazer transtornos psicológicos se não for tratada adequadamente, pois pode abalar a autoestima, principalmente dos adolescentes.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora a aparência da pele e, conseqüentemente, a autoestima e a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

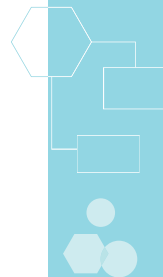
- Tome as cápsulas inteiras (sem mastigar ou triturar) junto às refeições, para garantir melhor ação do medicamento.
- Tome o número exato de cápsulas prescrito pelo médico e procure tomá-las sempre no horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima dose, aguarde e tome somente a quantidade do próximo horário. Não tome a dose em dobro.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como pele e mucosas (boca, nariz, vagina) secas, coceiras na pele, rouquidão, ressecamento e problemas nos olhos, queda de cabelos, aumento do crescimento dos pelos, dores musculares, dores nas articulações, dor de cabeça, zumbido no ouvido, náuseas, vômitos, diarreia.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Mais informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 MÉTODOS SEGUROS PARA EVITAR A GRAVIDEZ

- Este medicamento pode trazer problemas muito graves ao feto, podendo nascer um bebê com defeitos físicos e mentais. Por isso, é muito importante que você tome cuidado para não engravidar.
- A gravidez deve ser evitada até 60 dias após ter terminado o tratamento, pois o medicamento ainda estará presente no seu organismo.
- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.



7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- A resposta ao tratamento geralmente ocorre 1-2 meses após o início do uso do medicamento. Da mesma forma, os benefícios permanecem por alguns meses após o final do tratamento.
- Em alguns casos, a acne grave pode voltar, e um novo tratamento pode ser necessário.
- Durante o tratamento, use cremes com fator de proteção solar (FPS) 15 no mínimo, pois o sol pode provocar o aparecimento de reações na pele. Evite exposição ao sol entre 10-16 horas.

8 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.
- Evite o uso de polivitamínicos contendo vitamina A, pois pode ocorrer um aumento dos efeitos tóxicos da isotretinoína.

9 REALIZAÇÃO DE EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

10 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: colesterol total e frações, triglicerídios, ALT e AST ao final do 1º mês e, após, de 3 em 3 meses. Para mulheres, β -hCG a cada mês

11 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação do médico ou farmacêutico do SUS.

12 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais

Portaria SAS/MS nº 212, de 10 de abril de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

A revisão da literatura foi feita por meio de busca no Medline/PubMed e em *links* relevantes (incluindo-se *Cochrane Controlled Trials Register*) com as palavras-chave *granulocyte colony-stimulating factors [G-CSF] OR granulocyte-macrophage colony-stimulating factors [GM-CSF] OR white blood cell growth factors OR hematopoietic colony-stimulating factors AND neutropenia OR aplastic anemia OR myelodysplastic syndromes*, restringindo-se aos seguintes tipos de estudo: *randomized controlled trial, meta-analysis, practice guidelines, reviews*. O período considerado inclui desde o ano de 2001 até dezembro de 2009*. Todos os estudos encontrados foram avaliados. Consideraram-se, também, referências relevantes já incluídas no protocolo anterior (04 de novembro de 2002), bem como aquelas derivadas dos artigos selecionados inicialmente.

2 INTRODUÇÃO

Os fatores de crescimento da linhagem mieloide (G-CSF – filgrastim/lenograstim e GM-CSF – molgramostim/sargramostim) fazem parte da família de citocinas reguladoras da proliferação, diferenciação e ativação funcional das células hematopoiéticas mieloides (progenitoras e maduras).

G-CSF regula a produção da linhagem neutrofílica. Sua administração em humanos promove aumento dose-dependente nos níveis de neutrófilos circulantes, sobretudo por reduzir o tempo de maturação da célula progenitora até o neutrófilo maduro. Filgrastim é uma glicoproteína produzida por técnica de DNA recombinante pela *Escherichia coli*. Já lenograstim é produzido por células derivadas de ovário de hamster. Ambos se ligam a receptores específicos da membrana de progenitores mieloides, promovendo a proliferação e diferenciação da linhagem neutrofílica e ativando as funções fagocíticas e citotóxicas de neutrófilos maduros.

GM-CSF estimula o crescimento de colônias de granulócitos, macrófagos e eosinófilos. Seu uso em humanos resulta em aumento dose-dependente dos neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e, às vezes, linfócitos no sangue periférico. Molgramostim, em virtude de um número maior de efeitos adversos, é pouco usado^{1,2}.

Apesar de outras complicações, particularmente as hemorrágicas, as infecções permanecem como as principais causas de morbimortalidade nos pacientes com anemia aplástica grave e mielodisplasia, estando o grau de infecção diretamente relacionado com o grau de neutropenia. O impacto na qualidade de vida dos pacientes é elevado, bem como os custos para o sistema de saúde^{3,4}. Apesar do efeito benéfico de G-CSF em desfechos relevantes, como aumento do número de neutrófilos e redução do tempo de neutropenia, e, de modo menos consistente, redução do número de infecções e de internações hospitalares, não há diminuição de mortalidade, como se verá adiante.

Serão incluídos neste protocolo de tratamento pacientes com anemia aplástica congênita ou adquirida, neutropenias constitucionais e aqueles com mielodisplasia, condições clínicas em que, apesar de não haver redução clara da mortalidade, as evidências na literatura apoiam o uso profilático ou terapêutico ambulatorial de G-CSF, com base em desfechos intermediários, mas relevantes⁵⁻¹².

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D46.0 Anemia refratária sem sideroblastos
- D46.1 Anemia refratária com sideroblastos

Consultores: Antônio Vaz Macedo, Henrique Neves da Silva Bittencourt, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

- D46.7 Outras síndromes mielodisplásicas
- D61.0 Anemia aplástica constitucional
- D61.1 Anemia aplástica induzida por drogas
- D61.2 Anemia aplástica devida a outros agentes externos
- D61.3 Anemia aplástica idiopática
- D61.8 Outras anemias aplásticas especificadas
- D7 Agranulocitose
- Z94.8 Outros órgãos e tecidos transplantados

4 DIAGNÓSTICO

Neutropenia pode ser leve ($1.000\text{-}1.500/\text{mm}^3$), moderada ($500\text{-}1.000/\text{mm}^3$) ou grave ($< 500/\text{mm}^3$)¹³. Pode-se ainda classificá-la, conforme os graus de toxicidade do esquema quimioterápico, em grau I ($1.500\text{-}2.000/\text{mm}^3$), grau II (1.000 a $1.500/\text{mm}^3$), grau III (500 a $1.000/\text{mm}^3$) e grau IV ($< 500/\text{mm}^3$) (*National Cancer Institute/ EUA*).

Neutropenia febril é definida como temperatura oral isolada $\geq 38,3^\circ\text{C}$ ou $\geq 38,0^\circ\text{C}$ por ≥ 1 hora, associada a contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ou $< 1.000/\text{mm}^3$ com previsão de queda para $< 500/\text{mm}^3$ nas 24h-48h subsequentes (*Infectious Diseases Society of America - IDSA*)¹³.

Neutropenia crônica grave é definida pela contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$, com duração de meses a anos. Estão incluídas nesta categoria neutropenia congênita, neutropenia cíclica e neutropenia idiopática^{14,15}.

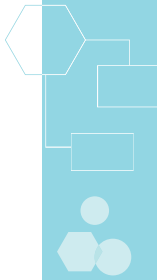
A frequência e a gravidade das infecções dependem não só da contagem e da velocidade de queda dos neutrófilos, como também de anormalidades da função fagocitária ou de outros *deficits* na função imunológica, do grau do dano causado pelo tratamento à mucosa e à barreira mucociliar, da história de tratamento radioterápico ou quimioterápico anterior, de outras condições do hospedeiro e do germe específico (Tabelas 1 e 2)^{13,16-22}.

Tabela 1 - Estratificação de Risco na Neutropenia Febril^{13,16-22}

Grupo de risco	Características dos pacientes
Alto risco	neutropenia grave ($< 100/\text{mm}^3$) e prolongada (> 10 dias); neoplasia hematológica; doença primária não controlada; transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH); idade $> 60\text{-}65$ anos; comorbidade significativa* ou baixo estado de performance**; sepse/choque, infecção profunda/grave (por exemplo, pneumonia, meningite, infecção fúngica invasiva)
Risco intermediário	tumores sólidos → quimioterapia intensiva → TCTH autólogo; duração moderada de neutropenia (7-10 dias); comorbidade mínima; estabilidade clínica e hemodinâmica
Baixo risco	tumores sólidos → quimioterapia convencional; neutropenia de curta duração (≤ 7 dias); nenhuma comorbidade; estabilidade clínica e hemodinâmica; febre de origem indeterminada ou infecção não complicada (por exemplo, ITU, celulite não complicada)

* Insuficiência respiratória/hipóxia, confusão mental, insuficiência cardíaca congestiva (NYHA classes III-IV), arritmia cardíaca não controlada apesar de tratamento adequado, insuficiência renal (creatinina $> 2\text{x}$ o valor superior do normal - VSN), disfunção hepática (bilirrubina $> 2,5\text{xVSN}$ ou AST-ALT $> 4\text{xVSN}$), vômito, mucosite ou diarreia de graus III-IV, hipercalcemia sintomática, coagulação intravascular disseminada, sangramento não controlado (requerendo transfusões)^{18,20}

** Critério de toxicidade do ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 3 ²³ adaptado¹⁷

**Tabela 2 - Escore para Identificação de Pacientes com Neutropenia Febril de Baixo Risco no Início da Febre²⁰**

Característica	Escore*
Grau de doença	
Ausência de sintomas	5
Sintomas leves	5
Sintomas moderados	3
Hipotensão arterial ausente	5
Doença pulmonar obstrutiva crônica ausente	4
Tumor sólido ou ausência de infecção fúngica prévia	4
Desidratação ausente	3
Início ambulatorial da febre	3
Idade < 60 anos**	2

* Escore ≥ 21 indicativo de baixo risco para complicações e morbidade (pontuação máxima = 26)

** Não se aplica a pacientes ≤ 16 anos.

Em pacientes ≤ 16 anos, são indicativos de baixo risco para infecções bacterianas graves contagem inicial de monócitos $\geq 100/\text{mm}^3$, ausência de comorbidades e radiografia de tórax normal¹⁹.

Em linhas gerais, pacientes com bom estado geral e que não apresentam comorbidades, mucosite, infecção documentada e complicações metabólicas/orgânicas podem ser considerados de baixo risco^{13,18-20,22}. Pacientes com neutropenia crônica grave (congenita, cíclica ou idiopática) ou mielodisplasia, de maneira geral, predominam na classe alto risco.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes (adultos e crianças) que apresentarem pelo menos uma das condições clínicas abaixo:

- anemia aplástica grave em imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar de ciclosporina, glicocorticoide e imunoglobulina antitimocítica ou antilinfocítica) (ver Casos Especiais) – G-CSF está liberado para adultos e crianças com contagem de neutrófilos $< 200/\text{mm}^3$. Estudos atuais mostram que G-CSF apresenta valor limitado nesta doença^{24,25}. A prescrição dependerá do julgamento clínico em situações específicas. Quando utilizado, deve ser aplicado somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão. O uso isolado do fator não é preconizado;

- neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica ou idiopática) (uso hospitalar e ambulatorial^{26,27}) – a utilização, a longo prazo, de G-CSF está relacionada com aumento mantido na contagem absoluta de neutrófilos em mais de 90% dos pacientes e redução na incidência de infecções graves^{15,27-29}. Preconiza-se o uso de filgrastim/molgramostim em doses baixas (1 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ ou a cada 2 a 7 dias)³⁰. Considera-se critério de inclusão o número total de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$. Dependendo da situação clínica, o uso do filgrastim/molgramostim pode justificar-se com contagens maiores, embora as evidências, nesses casos, não sejam claras³¹;

- mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição (uso ambulatorial e hospitalar) – a indicação está recomendada para adultos, de forma individualizada, como terapêutica de suporte isolada ou em combinação com estimuladores da eritropoese no tratamento de doentes com mielodisplasia de baixo risco ou risco intermediário-1 do *International Prognostic Scoring System (IPSS)*, com contagem de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ e infecções resistentes ou de repetição requerendo hospitalizações³². O uso prolongado e intermitente de G-CSF/GM-CSF parece trazer algum benefício neste contexto, sem aumento aparente no risco de evolução para leucemia mieloide aguda³²⁻³⁸. Os fatores de crescimento hematopoiético aumentam, de forma dose-dependente, o nível de neutrófilos circulantes em 60% – 100% dos pacientes, chegando a níveis normais em grande parte dos casos, e podem contribuir para melhora clínica e da qualidade de vida^{39,40}. Interrupção no uso dos fatores é seguida de queda na contagem de neutrófilos circulantes^{34,35,37}. Estudos prospectivos em adultos sugerem um efeito



sinérgico do uso combinado de CSF com eritropoietina na resposta eritroide^{33,41-45}. Na mielodisplasia de alto risco (IPSS intermediário-2 ou alto), o uso dos fatores parece não oferecer benefício, não estando recomendado^{33,36}.

O uso de fatores está também recomendado, com base em determinados critérios, nas seguintes situações clínicas: mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea (uso hospitalar e ambulatorial); neutropenia associada a transplante de medula óssea (uso hospitalar ou ambulatorial); neutropenia induzida por quimioterapia (uso hospitalar ou ambulatorial); síndrome da imunodeficiência adquirida com neutropenia (uso ambulatorial) e hepatite C com neutropenia secundária ao uso de alfainterferona/alfa peginterferona associado ou não a ribavirina (uso hospitalar ou ambulatorial).

Estas situações são tratadas em regulamentos específicos.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes portadores de hipersensibilidade ao filgrastim/molgramostim ou a proteínas derivadas de *Escherichia coli*. A utilização de fatores não será recomendada por falta de evidências científicas de eficácia sobre desfechos clínicos relevantes, nas seguintes situações:

- gestantes ou mães que estejam amamentando – são medicamentos incluídos na categoria C da classificação do FDA; faltam estudos em humanos; não está estabelecido se os fatores de crescimento hematopoiético são eliminados pelo leite materno; não há relatos de efeitos adversos relacionados à amamentação em humanos; deve-se considerar a relação risco-benefício potencial de seu uso neste contexto;
- pacientes com agranulocitose associada a medicamentos – alguns estudos mostram benefício na utilização de fatores na agranulocitose secundária ao uso de medicamentos, especialmente na redução do tempo de neutropenia e na incidência de complicações infecciosas ou fatais. Medicamentos mais comumente implicados são clozapina, carbamazepina, dapsona, dipirona, propiltiouracil, metimazol, carbimazol, penicilina G, procainamida, rituximabe, anti-inflamatórios não esteroides, sulfassalazina e ticlopidina. Os estudos disponíveis são relatos de casos, evidência considerada insuficiente para justificar sua recomendação^{27,46-48}. Seu emprego também não está recomendado em leucemia aguda refratária³⁶, neutropenia febril em pacientes em quimioterapia de tumores sólidos em geral (exceto em casos particulares de câncer de mama e pulmão de pequenas células)^{5,49}, pacientes críticos não neutropênicos⁵⁰, sepse neonatal não associada a neutropenia⁵¹⁻⁵³ e outras condições infecciosas, como pneumonia, “pé diabético”, doença de Crohn (fístulas).

7 CASOS ESPECIAIS

Para pacientes (adultos e crianças) com anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar de ciclosporina, glicocorticoide e imunoglobulina antitímocítica ou antilinfocítica), há indicação de uso de fatores se a contagem de neutrófilos $< 200/\text{mm}^3$ ^{3,54}. Estudos atuais mostram que G-CSF apresenta valor limitado nesta doença^{24,25}. Parece haver benefício mais claro apenas nos casos menos graves quando, usualmente, seu uso não seria requerido³⁴. O emprego isolado de fatores não é preconizado³⁴. Embora haja recuperação mais rápida de neutrófilos quando administrados juntamente com a terapia imunossupressora, não há vantagem significativa em termos de resposta hematológica global ou sobrevida³⁴. Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas⁵⁵⁻⁵⁷. O aumento na contagem de neutrófilos ($> 500/\text{mm}^3$) nos primeiros 3 meses é preditivo de resposta e sobrevida para estes pacientes⁵⁸. O uso de fatores, portanto, pode permitir a identificação de não respondedores e orientar seu encaminhamento para transplante. Quando utilizados, devem ser aplicados somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão^{54,59}.

Para os casos de sepse neonatal associada a neutropenia grave, faltam estudos para determinar um benefício claro de seu uso rotineiro. Apesar disto, a gravidade e a inexistência de alternativas podem justificar sua utilização^{60,61}.

8 TRATAMENTO

O uso dos fatores de crescimento de linhagem mieloide deve levar em consideração a avaliação de risco global do paciente no que se refere a:

- contagem de neutrófilos (atual ou prevista);
- condições relacionadas ao paciente (fatores de risco) – idade, presença de comorbidades;
- condições clínicas significativas, história de tratamento radioterápico ou quimioterápico anterior;
- doença de base;

- toxicidade do tratamento;
- intenção do tratamento (curativo ou paliativo).

Há consenso internacional nas recomendações dos fatores de crescimento de linhagem mieloide para tratamento da neutropenia em pacientes com doenças hematológicas ou não hematológicas, com base em ensaios clínicos randomizados^{25, 54, 59, 62-65} e metanálises²⁴, em especial na neutropenia crônica grave e na mielodisplasia.

8.1 FÁRMACOS

- Filgrastim: frasco-ampola 300 µg/1 ml
- Molgramostim: frasco-ampola 300 µg/1 ml

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO – TEMPO DE TRATAMENTO

De modo geral, utilizam-se G-CSF e GM-CSF na dose de 5 µg/kg/dia. Na mobilização de células-tronco periféricas (CTP) para transplante, emprega-se, usualmente, a dose de 10 µg/kg/dia^{13, 66, 67}.

- Neutropenia crônica (constitucional) grave (neutropenia congênita, cíclica e idiopática) (uso ambulatorial e hospitalar)

Tratamento eficaz é obtido com doses entre 1 e 10 µg/kg/dia¹⁵. Recomenda-se uso diário ou em dias alternados a longo prazo. A dose inicial é de 5 µg/kg/dia e pode ser escalonada para 10 µg/kg/dia em caso de não resposta, com incrementos posteriores de 10 µg/kg/dia a cada 14 dias até a obtenção de uma contagem de neutrófilos > 1.000-1.500/mm^{3, 15}. Em seguida, sugere-se reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos > 500/mm^{3, 15, 28, 63, 68-70}. Consideram-se não respondedores os pacientes que não tenham obtido contagem satisfatória (para esta indicação específica) com até 120 µg/kg/dia de G-CSF¹⁵. Para estes casos, TCTH ou terapias adicionais devem ser considerados⁷¹.

- Anemia aplástica grave em terapia com imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar de ciclosporina, glicocorticoide e antitímocítico ou antilinfocítico)

Seu uso dependerá do julgamento clínico em situações específicas^{55-57, 59}. Quando utilizado, deve ser iniciado na dose de 5 µg/kg/dia se a contagem de neutrófilos for < 200/mm³ no início do esquema de imunossupressão⁵⁴. Deve-se manter o tratamento por até 90 dias, ou interromper antes caso ocorra resposta da doença de base à terapia imunossupressora.

- Mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição (uso ambulatorial e hospitalar)

A dose inicial é de 5 µg/kg/dia se a contagem de neutrófilos estiver < 500/mm³ e ocorrerem infecções resistentes ou de repetição que necessitem de hospitalização^{31, 36, 40, 72}. Deve-se manter a dose indicada até a obtenção de contagem estável de neutrófilos > 1.000/mm^{3, 40}. Em seguida, sugere-se reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos > 500/mm³. A administração pode ser mantida de forma intermitente (2 ou 3 vezes por semana), em doses baixas (1-5 µg/kg/dia), associada ou não a alfaepoetina, ajustando-se a dose à resposta obtida^{2, 31, 36, 40, 67, 72}. Para o efeito sinérgico com a alfaepoetina, uma dose média diária ou intermitente (2 ou 3 vezes por semana) de 1-2 µg/kg/dia costuma ser eficaz na normalização da contagem de neutrófilos^{41, 44, 72, 73}.

A administração de filgrastim (G-CSF) pode ser feita por infusão intravenosa ou por via subcutânea. A via preferencial é a subcutânea pela melhor relação custo-benefício^{13, 66, 67, 74}. Molgramostim, pouco utilizado atualmente, é administrado de maneira semelhante à de G-CSF (dose total, posologia e vias de administração). Seus resultados são comparáveis aos de G-CSF^{13, 66, 67}.

8.3 CUIDADOS ESPECIAIS⁵

- Não se recomenda o escalonamento de doses fora do contexto da neutropenia crônica (constitucional) grave ou de TCTH.
- Recomenda-se suspender o uso de fatores em caso de leucocitose (contagem de leucócitos > 10.000/mm³).

Nas condições em que não se prevê recuperação medular, como nas neutropenias congênitas e nas mielodisplasias, preconiza-se o uso da menor dose possível para manter a contagem de neutrófilos $> 500/\text{mm}^3$.

- Em crianças, não há evidências de alterações no crescimento e desenvolvimento, na maturação sexual e nas funções endócrinas com o uso de G-CSF. Os efeitos adversos parecem ser semelhantes aos dos adultos¹⁴.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Benefícios gerais (evidência consistente)^{5,6,8-13,18,24,66,67,74-101}:

- aumento do número de neutrófilos;
- redução no tempo de neutropenia;
- redução na incidência de neutropenia grave;
- redução no tempo de neutropenia febril.

Benefícios específicos

Anemia aplástica grave¹⁰²:

- recuperação mais rápida de neutrófilos quando administrado juntamente com a terapia imunossupressora^{54-56,59,62,103,104};
- redução na taxa de recidiva ou falha com a terapia imunossupressora^{24,59,62};
- de modo menos consistente, redução na taxa de infecções graves⁵⁹.

Neutropenia crônica grave^{15,27-29}:

- aumento na produção e maturação de neutrófilos^{63,105};
- aumento no número de neutrófilos circulantes em cerca de 90% dos casos^{15,63,69};
- redução na incidência e duração dos eventos infecciosos^{63,105};
- redução na incidência de infecções graves^{27,105,106};
- redução no tempo de uso de antibióticos^{15,63,106};
- aumento na sobrevida global¹⁰⁷.

Mielodisplasia de baixo risco ou risco intermediário-1 (IPSS)¹⁰²:

- aumento no nível de neutrófilos circulantes^{32-37,65,108};
- menor incidência de infecções^{65,108};
- efeito sinérgico do uso combinado com eritropoetina na resposta eritroide^{33,41,42,44,45} e, em alguns casos, na sobrevida global³³.

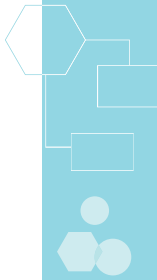
9 MONITORIZAÇÃO

Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas devem ser realizados 2-3 vezes por semana ou ajustados para cada contexto clínico particular¹⁰⁹. Este controle pode ser mais espaçado no caso de doenças crônicas.

Em vista do potencial de toxicidade hepática e renal e de hiperuricemia (ver item Efeitos Adversos), sobretudo com o uso prolongado, sugere-se avaliação bioquímica a cada 4 semanas, que deve incluir ALT e AST, creatinina e ácido úrico.

Deve-se atentar para possíveis sinais clínicos, como esplenomegalia, urticária, hipotireoidismo, alterações oculares, a cada avaliação clínica.

Nas neutropenias congênitas e mielodisplasias, aspirado de medula óssea deve ser realizado antes e após o início do uso crônico do medicamento, a intervalos de 6 meses a 1 ano, com base na avaliação de risco inicial, para estudo morfológico, citogenético, relação mieloide/eritroide e, se disponível, avaliação de unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos²⁷. Se houver sinais incipientes de mielodisplasia, como presença de alteração citogenética clonal isolada sem outras evidências de doença, ou mutação isolada do receptor para os fatores de crescimento hematopoiético, pode-se adotar conduta conservadora. Recomenda-se, como opção neste caso, reduzir a dose do fator ao máximo e monitorar os sinais de progressão, se houver, para doença maligna manifesta^{107,110}.



9.1 EFEITOS ADVERSOS

Dor osteomuscular é a complicação mais frequente¹¹¹. Podem, ainda, ocorrer sintomas gripais, cefaleia, artralgia, parestesia, sintomas gastrointestinais, esplenomegalia leve, plaquetopenia moderada, anemia, osteopenia/osteoporose, hipotireoidismo, hiperuricemia, alterações hepáticas e renais e, mais raramente, febre, fotofobia, reações alérgicas e anafiláticas, exacerbação de doenças autoimunes latentes, injúria pulmonar e eventos cardiovasculares. Há relatos de casos isolados de ruptura esplênica com dose de fatores de crescimento hematopoiético (20 µg/kg/dia) em doadores saudáveis^{68,111-113}.

Os efeitos adversos de filgrastim e molgramostim estão discriminados no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

9.2 POTENCIAL PARA EFEITOS ADVERSOS

É possível que os medicamentos atuem como fatores de crescimento para clones leucêmicos já existentes, efeito observado *in vitro* mas ainda não comprovado *in vivo*^{5,77-85,114}. Pacientes com neutropenia congênita e síndrome de Shwachman-Diamond em uso de G-CSF parecem apresentar maior risco de desenvolver mielodisplasia e leucemia mieloide aguda^{107,115}; no entanto, é possível que isto esteja mais relacionado à própria história natural da doença (o uso de G-CSF, ao prolongar a sobrevida, poderia permitir o acúmulo gradativo de aberrações genéticas em pacientes já predispostos para transformação maligna)^{69,107,110}.

O *Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)*, que apresenta como um de seus principais objetivos o monitoramento da ocorrência de efeitos adversos resultantes do uso de G-CSF em pacientes com neutropenia congênita, cíclica ou idiopática, não demonstrou efeitos especificamente relacionados a seu uso prolongado (por mais de 11 anos, em uso diário ou alternado) ou à dose de tratamento^{14,68}.

Particularmente na mielodisplasia, transformação para leucemia manifesta é ocorrência natural da doença^{69,113,116}.

Em pacientes com anemia aplástica e tratamento imunossupressor, o risco associado ao uso de G-CSF é controverso; parece haver risco aumentado de mielodisplasia no uso a longo prazo (> 3 meses) em pacientes que não respondem à terapia imunossupressora em 6 meses^{117,118}; no entanto, estudos bem delineados com seguimento de 10 anos ou mais são necessários^{34,119}.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento varia conforme cada contexto clínico ou doença de base. Uso crônico continuado (com administração diária ou intermitente) está previsto para neutropenias crônicas graves e para casos individualizados de mielodisplasia. Os critérios para suspensão do medicamento estão indicados no item Esquemas de Administração – Tempo de Tratamento.

A reavaliação dos tratamentos crônicos deve basear-se no julgamento clínico, sugerindo-se, para tal, intervalos mínimos mensais/bimensais.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

O tratamento com medicamentos preconizados neste protocolo para pacientes com qualquer diagnóstico previsto, em tratamento em regime de internação hospitalar, é de responsabilidade do hospital, estando seu custeio incluído na Autorização de Internação Hospitalar – AIH.

Também devem ser observados os regulamentos específicos para o uso e fornecimento de G-CSF ou GM-CSF em caso de neutropenia induzida por quimioterapia, síndrome da imunodeficiência adquirida com neutropenia e hepatite C com neutropenia secundária ao uso de alfainterferona/alfaPEGinterferona.

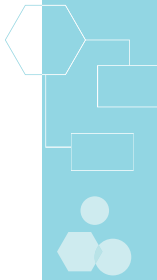


12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza LM, Boone TC, Gabrielove J, Lai PH, Zsebo KM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science*. 1986;232(4746):61-5.
2. Metcalf D. The colony stimulating factors. Discovery, development, and clinical applications. *Cancer*. 1990;65(10):2185-95.
3. Lyman GH, Kuderer NM. Filgrastim in patients with neutropenia: potential effects on quality of life. *Drugs*. 2002;62(Suppl 1):65-78.
4. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50(2):129-46.
5. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000;18(20):3558-85.
6. Geissler K, Koller E, Hubmann E, Niederwieser D, Hinterberger W, Geissler D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia – a randomized phase-III study. *Blood*. 1997;90(2):590-6.
7. Laver J, Amylon M, Desai S, Link M, Schwenn M, Mahmoud H, et al. Randomized trial of r-metHu granulocyte colony-stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):522-6.
8. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood*. 1995;86(2):444-50.
9. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandlund JT, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1781-7.
10. Scherrer R, Geissler K, Kyrle PA, Gisslinger H, Jäger U, Bettelheim P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to induction chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Ann Hematol*. 1993;66(6):283-9.
11. Sung L, Nathan PC, Lange B, Beyene J, Buchanan GR. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3350-6.
12. Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, et al. A randomized phase-III study of the efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood*. 1996;87(8):3143-50.
13. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34(6):730-51. Epub 2002 Feb 13.
14. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, et al. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. *Am J Hematol*. 2003;72(2):82-93.
15. Zeidler C, Boxer L, Dale DC, Freedman MH, Kinsey S, Welte K. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol*. 2000;109(3):490-5.
16. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64(2):328-40.
17. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient – new views of an old problem. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:113-39.
18. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, López-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(1):31-8.
19. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18(5):1012-9.
20. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J*



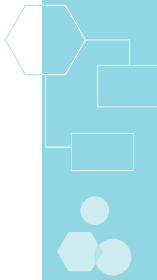
- Clin Oncol. 2000;18(16):3038-51.
21. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993;328(18):1323-32.
22. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993;67(4):773-5.
23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
24. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Ben-Bassat I, Yeshurun M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2009;94(5):712-9. Epub 2009 Mar 31.
25. Zheng Y, Liu Y, Chu Y. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens. *Exp Hematol*. 2006;34(7):826-31.
26. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):208-14. Epub 2005 Aug 31.
27. Zeidler C, Welte K. Hematopoietic growth factors for the treatment of inherited cytopenias. *Semin Hematol*. 2007;44(3):133-7.
28. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002;39(2):89-94.
29. Carlsson G, Fasth A. Infantile genetic agranulocytosis, morbus Kostmann: presentation of six cases from the original "Kostmann family" and a review. *Acta Paediatr*. 2001;90(7):757-64.
30. Bernini JC, Wooley R, Buchanan GR. Low-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in children with symptomatic chronic idiopathic neutropenia. *J Pediatr*. 1996;129(4):551-8.
31. Lacerda JF, da Costa FL, Pereira AM, Príncipe F, Teixeira A, Parreira A, et al. [Use of granulocyte growth factors: recommendations of the Portuguese Society of Hematology]. *Acta Med Port*. 2008;21(5):412-26. Epub 2009 Jan 16.
32. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. *Blood*. 1998;92(1):68-75.
33. Jadersten M, Montgomery SM, Dybedal I, Porwit-MacDonald A, Hellström-Lindberg E. Long-term outcome of treatment of anemia in MDS with erythropoietin and G-CSF. *Blood*. 2005;106(3):803-11. Epub 2005 Apr 19.
34. Marsh JC, Ganzer A, Stadler M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. *Semin Hematol*. 2007;44(3):138-47.
35. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A, Kobayashi Y, Sklar J, Donlon T, et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1990;76(1):36-43.
36. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-205. Epub 2006 May 8.
37. Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, Hittelman WN, McCredie K, Trujillo JM, et al. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 1987;317(25):1545-52.
38. Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T. Etiopathogeny, prognosis and therapy of myelodysplastic syndromes. *Hematol Cell Ther*. 1997;39(6):277-94.
39. Ganzer A, Völkers B, Greher J, Ottmann OG, Walther F, Becher R, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes – a phase I/II trial. *Blood*. 1989;73(1):31-7.
40. Velloso ERP. Fatores de crescimento hemopoéticos nas síndromes mielodisplásicas. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(3):210-2.
41. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, Hemery F, Lepage E, Quarre MC, et al. Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. *Blood*. 2004;104(2):321-7. Epub 2004 Mar 30.
42. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). *Blood*.



- 2009;114(12):2393-400. Epub 2009 Jun 29.
43. Hellström-Lindberg E, Birgegård G, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, Dybedal I, et al. A combination of granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin may synergistically improve the anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 1993;11(3-4):221-8.
 44. Negrin RS, Stein R, Doherty K, Cornwell J, Vardiman J, Krantz S, et al. Maintenance treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin: evidence for in vivo synergy. *Blood*. 1996;87(10):4076-81.
 45. Negrin RS, Stein R, Vardiman J, Doherty K, Cornwell J, Krantz S, et al. Treatment of the anemia of myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in combination with erythropoietin. *Blood*. 1993;82(3):737-43.
 46. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146(9):657-65.
 47. Andrès E, Kurtz JE, Maloisel F. Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis: experience of the Strasbourg teaching hospital (1985-2000) and review of the literature. *Clin Lab Haematol*. 2002;24(2):99-106.
 48. Andrès E, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15(1):15-21.
 49. Grossi F, Tiseo M. Granulocyte growth factors in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;58(3):221-30. Epub 2006 May 11.
 50. Azoulay E, Delclaux C. Is there a place for granulocyte colony-stimulating factor in non-neutropenic critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2004;30(1):10-7. Epub 2003 Oct 31.
 51. Bell SG. Immunomodulation, part II: granulocyte colony-stimulating factors. *Neonatal Netw*. 2006;25(1):65-70.
 52. Carr R, Modi N, Doré C. G-CSF and GM-CSF for treating or preventing neonatal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):CD003066.
 53. Juul SE, Christensen RD. Effect of recombinant granulocyte colony-stimulating factor on blood neutrophil concentrations among patients with "idiopathic neonatal neutropenia": a randomized, placebo-controlled trial. *J Perinatol*. 2003;23(6):493-7.
 54. Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunosuppressive therapy using antithymocyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2000;96(6):2049-54.
 55. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood*. 1995;85(5):1348-53.
 56. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000;95(6):1931-4.
 57. Hord JD, Gay JC, Whitlock JA, Janco RL, Edwards JR, Greer JP, et al. Long-term granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and immunosuppression in the treatment of acquired severe aplastic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1995;17(2):140-4.
 58. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(2):159-70.
 59. Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-Scali S, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2002;119(4):1075-82.
 60. Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, Christensen RD. Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2001;138(6): 917-20.
 61. Bilgin K, Yaramis A, Haspolat K, Tas MA, Günbey S, Derman O. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics*. 2001;107(1):36-41.
 62. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007;110(6):1756-61. Epub 2007 May 25.
 63. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, Nakanishi AM, Hammond WP, Kurtzberg J, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood*. 1993;81(10):2496-502.

64. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, Della Porta MG, Invernizzi R, Montgomery SM, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3607-13. Epub 2008 Jun 16.
65. Yoshida Y, Hirashima K, Asano S, Takaku F. A phase II trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1991;78(3):378-84.
66. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42(15):2433-53.
67. Crawford J, Althaus B, Armitage J, Balducci L, Bennett C, Blayney DW, et al. Myeloid growth factors. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007;5(2):188-202.
68. Cottle TE, Fier CJ, Donadieu J, Kinsey SE. Risk and benefit of treatment of severe chronic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Hematol*. 2002;39(2):134-40.
69. Smith MA, Smith JG. The use of granulocyte colony-stimulating factor for treatment of autoimmune neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2001;8(3):165-9.
70. Schaison G, Eden OB, Henze G, Kamps WA, Locatelli F, Ninane J, et al. Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. *Eur J Pediatr*. 1998;157(12):955-66.
71. Zeidler C, Welte K, Barak Y, Barriga F, Bolyard AA, Boxer L, et al. Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood*. 2000;95(4):1195-8.
72. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes. Philadelphia: NCCN; 2009 [updated 2009; cited 2009 Dec 30]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf.
73. Hellström-Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*. 1997;99(2):344-51.
74. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158-67.
75. Heath JA, Steinherz PG, Altman A, Sather H, Jhanwar S, Halpern S, et al. Human granulocyte colony-stimulating factor in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1612-7.
76. Usuki K, Urabe A, Masaoka T, Ohno R, Mizoguchi H, Hamajima N, et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: a multicentre randomized study. *Br J Haematol*. 2002;116(1):103-12.
77. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332(25):1678-83.
78. Godwin JE, Kopecky KJ, Head DR, Willman CL, Leith CP, Hynes HE, et al. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031). *Blood*. 1998;91(10):3607-15.
79. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood*. 1997;90(12):4710-8.
80. Lowenberg B, Boogaerts MA, Daenen SM, Verhoef GE, Hagenbeek A, Vellenga E, et al. Value of different modalities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied during or after induction therapy of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1997;15(12):3496-506.
81. Löwenberg B, Suciu S, Archimbaud E, Ossenkoppele G, Verhoef GE, Vellenga E, et al. Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. *Blood*. 1997;90(8):2952-61.
82. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, Bennett JM, Paietta E, Hayes FA, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age)

- with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood*. 1995;86(2):457-62.
83. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 1995;332(25):1671-7.
84. Witz F, Sadoun A, Perrin MC, Berthou C, Brière J, Cahn JY, et al. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. *Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM). Blood*. 1998;91(8):2722-30.
85. Zittoun R, Suciu S, Mandelli F, de Witte T, Thaler J, Stryckmans P, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia: a randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):2150-9.
86. Er O, Coskun HS, Altinbas M, Ozkan M, Eser B, Cetin M, et al. Meropenem +/- granulocyte colony stimulating factor in the treatment of febrile neutropenic patients with cancer: prospective randomized study. *J Chemother*. 2004;16(3):288-92.
87. Lehnbecher T, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Creutzig U. Prophylactic human granulocyte colony-stimulating factor after induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(3):936-43. Epub 2006 Sep 28.
88. Little MA, Morland B, Chisholm J, Hole A, Shankar A, Devine T, et al. A randomised study of prophylactic G-CSF following MRC UKALL XI intensification regimen in childhood ALL and T-NHL. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(2):98-103.
89. Ozkaynak MF, Krailo M, Chen Z, Feusner J. Randomized comparison of antibiotics with and without granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(3):274-80.
90. Patte C, Laplanche A, Bertozzi AI, Baruchel A, Frappaz D, Schmitt C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):441-8.
91. Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Campbell BM, Joannon SP, Rizzardini LC, Soto AV, et al. [Usefulness of G-CSF in pediatric high risk cancer patients with fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22(3):223-7. Epub 2005 Aug 2. Spanish.
92. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Reman O, Sutton L, Turlure P, et al. Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study. *Hematol J*. 2004;5(5):384-94.
93. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacquy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2002;10(3):181-8. Epub 2001 Nov 23.
94. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Impact of granulocyte colony-stimulating factor (CSF) and granulocyte-macrophage CSF in patients with malignant lymphoma: a systematic review. *Br J Haematol*. 2003;122(3):413-23.
95. Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003189. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003189.
96. Clark OA, Lyman G, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003039.
97. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med*. 2002;112(5):406-11.
98. Sasse EC, Sasse AD, Brandalise S, Clark OA, Richards S. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD004139.
99. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):400-11.
100. Wittman B, Horan J, Lyman GH. Prophylactic colony-stimulating factors in children receiving myelosuppressive chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(4):289-303. Epub 2006 May 5.
101. Roilides E, Farmaki E. Granulocyte colony-stimulating factor and other cytokines in antifungal therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7(Suppl 2):62-7.
102. Blinder VS, Roboz GJ. Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Rep*. 2003;2(6):453-8.
103. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, Matsuyama T, Horibe K. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant



- human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1991;77(5):937-41.
104. Kojima S, Matsuyama T. Stimulation of granulopoiesis by high-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with aplastic anemia and very severe neutropenia. *Blood*. 1994;83(6):1474-8.
105. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C, Last L, Reiter A, Ruggeiro M, et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol*. 1994;88(4):723-30.
106. Lehrnbecher T, Welte K. Haematopoietic growth factors in children with neutropenia. *Br J Haematol*. 2002;116(1):28-56.
107. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C, Bolyard AA, Scarlata D, Boxer LA, et al. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. *Blood*. 2000;96(2):429-36.
108. Greenberg PL, Negrin R, Nagler A. The use of haemopoietic growth factors in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Cancer Surv*. 1990;9(1):199-212.
109. Ammann RA, Leibundgut K, Hirt A, Ridolfi Lüthy A. Individual timing of blood counts in G-CSF prophylaxis after myelosuppressive chemotherapy reduces G-CSF injections, blood counts, and costs: a prospective randomized study in children and adolescents. *Support Care Cancer*. 2002;10(8):613-8. Epub 2002 May 29.
110. Freedman MH. Safety of long-term administration of granulocyte colony-stimulating factor for severe chronic neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 1997;4(3):217-24.
111. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(3):185-92. Epub 2007 Jun 11.
112. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, Venuturumili P. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events. *Transfus Med Rev*. 2008;22(4):280-90.
113. Nuamah NM, Goker H, Kilic YA, Dagmoura H, Cakmak A. Spontaneous splenic rupture in a healthy allogeneic donor of peripheral-blood stem cell following the administration of granulocyte colony-stimulating factor (g-csf). A case report and review of the literature. *Haematologica*. 2006;91(5 Suppl):ECR08.
114. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, Hunault-Berger M, Desablens B, Delain M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):780-7.
115. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107(12):4628-35. Epub 2006 Feb 23.
116. Touw IP, Bontenbal M. Granulocyte colony-stimulating factor: key (f)actor or innocent bystander in the development of secondary myeloid malignancy? *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):183-6.
117. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Masuoka H, Shimada T, Nishiwaki K, et al. Long-term administration of G-CSF for aplastic anaemia is closely related to the early evolution of monosomy 7 MDS in adults. *Br J Haematol*. 1998;103(2):297-303.
118. Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, Kudoh T, Hanada R, Okimoto Y, et al. Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. *Blood*. 2002;100(3):786-90.
119. Imashuku S, Hibi S, Bessho F, Tsuchida M, Nakahata T, Miyazaki S, et al. Detection of myelodysplastic syndrome/ acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica*. 2003;88(11):ECR31.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Filgrastim e Molgramostim

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **filgrastim** e **molgramostim** indicados para o tratamento de **neutropenias**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento do número de células brancas do sangue (neutrófilos);
- redução no tempo de neutropenia (células brancas reduzidas no sangue);
- redução na incidência de neutropenia grave;
- redução no tempo de neutropenia febril.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- não está estabelecido se os medicamentos são eliminados pelo leite materno. Não há relatos de problemas relacionados à amamentação em humanos; entretanto, é fundamental discutir com o médico antes de amamentar;
- existem indícios de que pacientes em uso destes medicamentos podem desenvolver câncer, porém estudos mais aprofundados são necessários;
- efeitos adversos – redução do número de glóbulos vermelhos (anemia), redução do número de plaquetas (o que pode acarretar sangramentos), aumento dos glóbulos brancos para valores acima dos níveis normais; risco de ocorrência de “síndrome mielodisplástica” e leucemia mieloide aguda; dor de cabeça; infarto do miocárdio, arritmias, hipotensão; diminuição da função da tireoide (hipotireoidismo); aumento de ácido úrico no sangue (hiperuricemia); perda de apetite (anorexia), náuseas, alterações no paladar; possibilidade de toxicidade pulmonar, possibilidade de toxicidade sobre o fígado e os rins; reações alérgicas de pele; dores em ossos, músculos e articulações; sensibilidade à luz (fotofobia) e problemas oculares; reações anafiláticas; febre; aumento do tamanho do baço (esplenomegalia) e ruptura de baço (raramente).

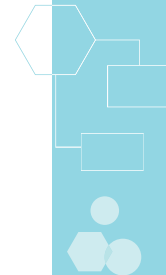
Fui também informado(a) de que este medicamento é utilizado para ajudar o organismo a produzir células brancas do sangue, prevenindo infecções em pacientes que estão com baixa resistência devido ao uso de outros medicamentos, em transplantados ou em portadores de doenças do sangue.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ☐ filgrastim
☐ molgramostim

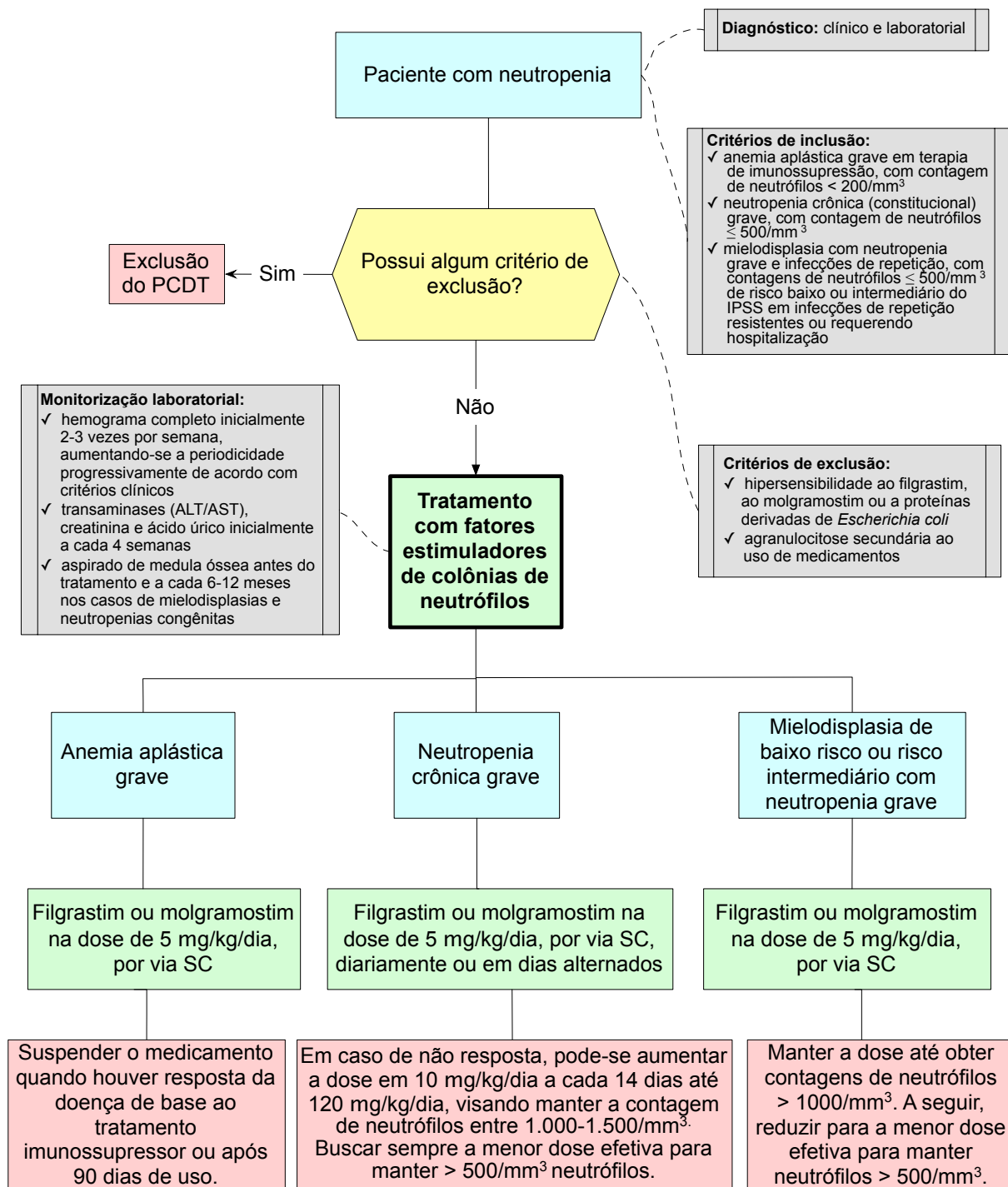


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
 Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
 Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

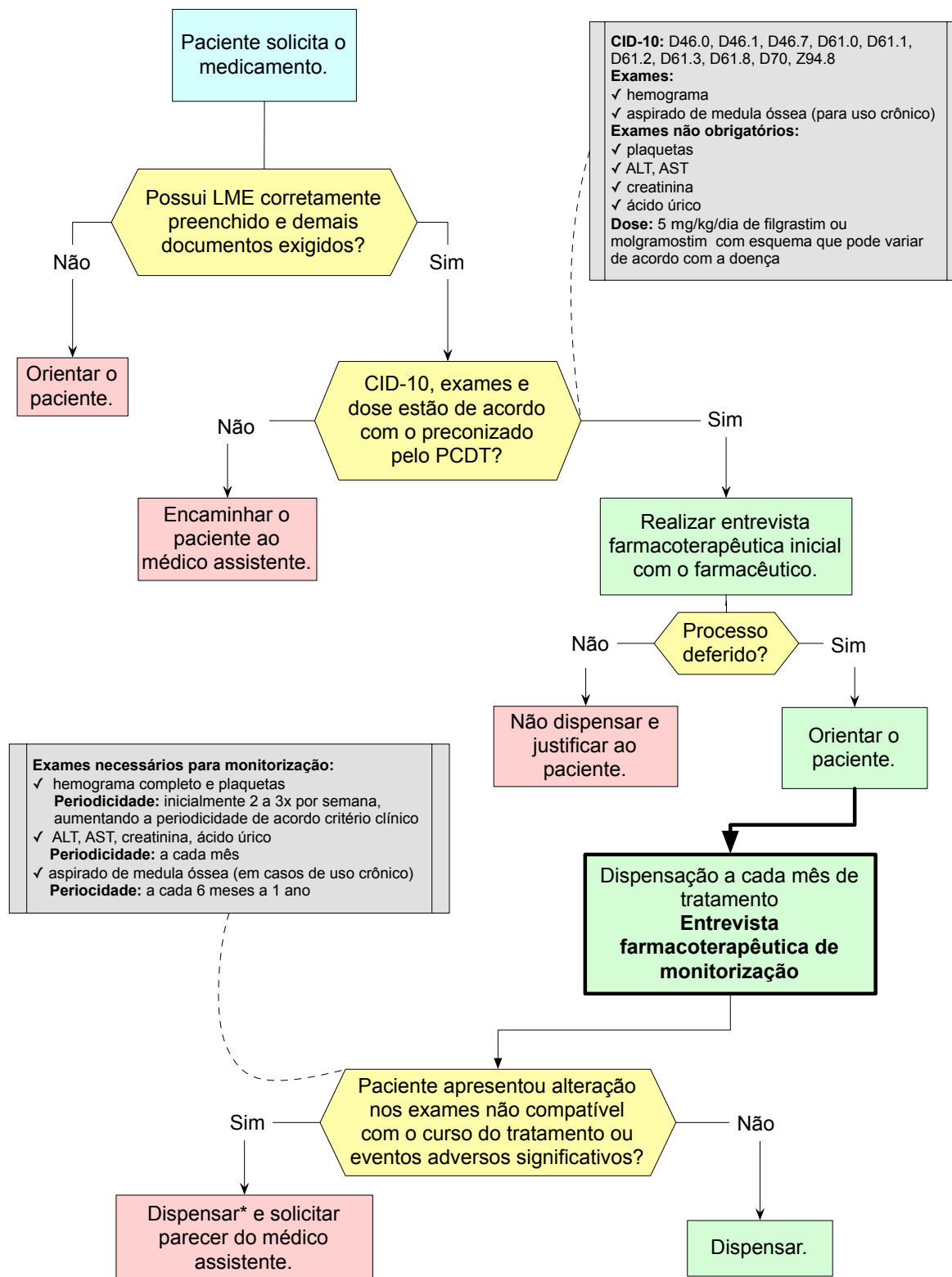
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais



Fluxograma de Dispensação de Filgrastim ou Molgramostim Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais



* **Observação:** para anemia aplástica grave: interromper antes de 90 dias caso ocorra resposta da doença de base à terapia imunossupressora: **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a doença de base?

- ☐ Anemia aplástica
☐ Mielodisplasia
☐ Neutropenias constitucionais

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
☐ sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

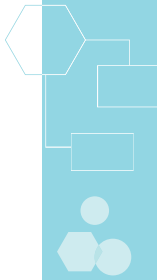
- ☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Previsão de data							
Data							
Hemoglobina							
Hematócrito							
Leucócitos							
Linfócitos							
Neutrófilos							
Plaquetas							
ALT*							
AST*							
Creatinina*							
Ácido úrico*							

* Exames preconizados quando o medicamento for utilizado por período prolongado.



- 3.1 Encontram-se os neutrófilos dentro da normalidade?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
- 3.2 Encontram-se ALT, AST, creatinina e ácido úrico dentro da normalidade?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (possibilidade de toxicidade hepática e renal e hiperuricemia)
 sim → Dispensar
- 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.4
- 3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♠ Conduta

Principais reações adversas já relatadas: cefaleia, infarto do miocárdio, arritmias, hipotensão, anorexia, náuseas, alterações no paladar, dor no peito, reações alérgicas de pele, prurido, dor em ossos, músculos e articulações, fotofobia, alterações oftalmológicas, febre, esplenomegalia e ruptura de baço

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♠ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Filgrastim e Molgramostim

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANEMIA APLÁSTICA, MIELODISPLASIA E NEUTROPENIAS CONSTITUCIONAIS**.

1 DOENÇAS

- Anemia aplástica, mielodisplasia e neutropenias constitucionais são doenças que podem causar diminuição das defesas do organismo, aumentando o risco de infecções.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento fortalece as defesas do organismo, aumentando a quantidade de células brancas no sangue e diminuindo o risco de infecções.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Você poderá fazer as aplicações em hospital, sob supervisão de um profissional de enfermagem, ou em casa. Neste caso, as normas básicas de aplicação das injeções devem ser seguidas. Procure orientação de um profissional de saúde.
- O medicamento pode ser usado por via intravenosa ou subcutânea.
- Siga corretamente as orientações do médico em relação à via e respeite o horário de aplicação.
- Procure orientações com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor de cabeça, batimentos irregulares do coração, tontura, perda de apetite, náuseas, alterações no paladar, reações alérgicas de pele, dor em ossos, músculos e juntas, sensibilidade à luz e problemas oculares.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.



8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: hemograma e plaquetas com intervalos de realização a critério médico; ALT, AST, creatinina e ácido úrico a cada mês; aspirado de medula óssea a cada 6 meses a 1 ano ou com intervalos de realização a critério médico

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA

ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica – Alfaepoetina

Portaria SAS/MS nº 226, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados do Medline/Pubmed, Embase e Cochrane, limitada aos últimos 10 anos até 31 de janeiro de 2010. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões sistemáticas envolvendo o tratamento farmacológico da anemia na doença renal crônica, tendo sido excluídos estudos cujos desfechos não tivessem relevância clínica ou cujo fármaco não tivesse registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

No Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia de busca “*Kidney Failure, Chronic*”[Mesh] AND “*Anemia*”[Mesh] AND (“*humans*”[Mesh Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])). A pesquisa encontrou 107 estudos, dos quais 24 foram julgados relevantes para o protocolo. Nova busca com a mesma estratégia, porém sem limite de data, identificou outros 4 estudos que foram incluídos tendo em vista sua importância histórica.

No Embase, foi utilizada a estratégia de busca ‘*chronic kidney failure*’/exp AND ‘*drug therapy*’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim. Os 86 estudos identificados foram analisados. Foram incluídos 3 estudos adicionais em relação àqueles já encontrados na busca do Pubmed.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se a expressão “*chronic kidney failure anemia*”, foram localizadas 3 revisões sistemáticas, incluídas na elaboração do protocolo. Estas buscas foram realizadas no dia 09/02/10.

Foi consultado ainda o *UpToDate*, versão 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com>, e livros-texto de Nefrologia.

2 INTRODUÇÃO

Anemia é definida como um estado de deficiência de massa eritrocitária e hemoglobina, resultando em aporte insuficiente de oxigênio para órgãos e tecidos. Os valores normais de hematócrito e hemoglobina variam em relação a idade, gênero, raça e outros fatores. O conceito clássico, segundo a Organização Mundial de Saúde, considera que há anemia quando a hemoglobina for < 13 g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa e < 12 g/dl em mulheres na pré-menopausa. Esta condição estará presente em até 90% dos pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) e taxa de filtração glomerular < 25-30 ml/min^{1,2}.

A anemia na IRC pode se desenvolver em decorrência de qualquer uma das condições hematológicas que afetam a população geral. Porém a causa mais comum, sobretudo nos pacientes com doença mais avançada, é a deficiência de eritropoetina. Essa glicoproteína, produzida pelos rins, atua na medula óssea estimulando as células progenitoras da série eritroide. Os maiores estímulos para sua produção são anemia e hipóxia tecidual. Em pacientes com IRC, os níveis produzidos estão aquém do esperado para o grau de anemia apresentado deficiência relativa de sua produção. Isso decorre da perda progressiva de néfrons ao longo da história natural da IRC, com consequente limitação à produção de eritropoetina^{3,4}.

Além da menor produção de eritrócitos, em razão dos níveis insuficientes de eritropoetina, pacientes com IRC apresentam também menor meia-vida eritrocitária decorrente de um pequeno grau de hemólise. Tal alteração pode ser parcialmente corrigida com a suplementação de eritropoetina exógena⁴.

A manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para boa resposta ao tratamento com alfaepoetina, sendo a deficiência de ferro ou sua reduzida disponibilidade as principais causas

Consultores: Guilherme Geib, Pedro Renato Chocair, Carlos Alberto Prompt, Fernando Saldanha Thomé, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

de falha do tratamento. Estima-se que pacientes em hemodiálise percam em média 2 g de ferro por ano pelo método dialítico, além de perdas resultantes de outras causas (gastrointestinais, coletas de sangue frequentes, etc.), justificando-se a necessidade de avaliação sistemática e reposição apropriada⁵.

A presença de anemia acarreta uma série de consequências aos pacientes com IRC. A qualidade de vida é afetada, uma vez que da anemia decorrem, dentre outros, sintomas como fadiga, dispneia, prejuízo da capacidade cognitiva. Há ainda uma predisposição a eventos cardiovasculares⁶⁻⁸, com aumento da mortalidade relacionada⁹ e, possivelmente, aumento da mortalidade geral destes pacientes^{10,11}. O maior número de eventos acaba por levar a um maior número de hospitalizações com aumento de custos ao sistema de saúde^{3,4}.

A correção da anemia através do uso de alfaepoetina praticamente suprimiu a necessidade de transfusões sanguíneas e os riscos a elas associados e, além disso, promoveu benefícios em relação à melhora da qualidade de vida e do desempenho físico e cognitivo e a redução do número de hospitalizações¹². Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que a manutenção de um alvo de hemoglobina > 13 g/dl associou-se a aumento da morbimortalidade¹³. Diante disto, a faixa terapêutica atualmente recomendada para hemoglobina situa-se entre 10-12 g/dl.

No Brasil, estima-se, a partir dos dados do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS, que, em 2008 e 2009, respectivamente, 72.730 e 75.822 pacientes submeteram-se a diálise e cerca de 90% deles, a hemodiálise. O uso de alfaepoetina fez parte do tratamento de mais de 80% destes pacientes.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N18.0 Doença renal em estágio final
- N18.8 Outra insuficiência renal crônica

4 DIAGNÓSTICO

A presença de anemia deve ser sistematicamente avaliada em pacientes com IRC, sobretudo nos com sinais/sintomas sugestivos, como fadiga, dispneia, descolorimento de mucosas, taquicardia, dentre outros. Avaliação clínica completa deve ser realizada a fim de excluir outras causas de anemia.

O diagnóstico de anemia se estabelece pela presença de hemoglobina < 13 g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa e < 12 g/dl em mulheres na pré-menopausa. A avaliação laboratorial deve incluir hemograma completo, dosagem de ferritina e saturação da transferrina. A necessidade de exames adicionais, para diagnóstico diferencial de outras doenças que cursam com anemia, dependerá da avaliação clínica individualizada.

Em pacientes com anemia decorrente de IRC, o hemograma costuma revelar anemia do tipo doença crônica, ou seja, normocítica e normocrômica. As reservas de ferro devem ser avaliadas e corrigidas conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia na Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro III.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

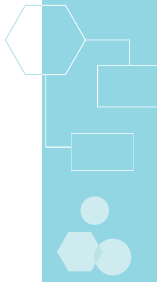
Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com IRC que apresentarem todas as condições abaixo:

- doença renal crônica nos estágios 3-5, definida como taxa de filtração glomerular calculada < 60 ml/min por 1,73 m²;
- presença de anemia com nível de hemoglobina ≤ 10 g/dl;
- reservas adequadas de ferro, definidas por ferritina sérica > 100 ng/dl e saturação da transferrina > 20% em pacientes em tratamento conservador ou diálise peritoneal e ferritina sérica > 200 ng/dl e saturação da transferrina > 20% em pacientes em hemodiálise.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a um de seus componentes;
- hipertensão arterial sistêmica não controlada (níveis > 140/90 mmHg) mesmo com uso de 3 anti-hipertensivos;
- anemia de outras etiologias.



7 CASOS ESPECIAIS

Os riscos e benefícios do uso de alfaepoetina durante a gestação devem ser criteriosamente avaliados antes de sua utilização. Há evidências de que o medicamento causa anormalidades em animais, mas o risco em humanos ainda não está definido. O benefício do produto, porém, pode justificar o risco na gravidez. Não se sabe se o medicamento é excretado pelo leite materno.

O uso de alfaepoetina para correção da anemia em pacientes com câncer está associado com aumento das taxas de recidiva de tumores sólidos e potencial aumento da mortalidade relacionada à doença. Diante disto, deve ser utilizada com muita cautela em pacientes com anemia por IRC e diagnóstico de câncer.

8 TRATAMENTO

A suplementação de alfaepoetina em pacientes com IRC tem o potencial de reduzir de forma importante a necessidade de transfusões, com seus riscos associados, além de contribuir para evitar a sobrecarga de ferro, reduzir a massa ventricular esquerda e melhorar a qualidade de vida dos pacientes¹².

Os benefícios do tratamento foram avaliados em metanálise publicada por Jones e cols.¹⁴. Além do aumento dos níveis de hemoglobina e consequente melhora da qualidade de vida e redução da necessidade de transfusões, os pacientes ainda tiveram substancial redução na taxa de hospitalizações.

Há diferentes agentes estimuladores da eritropoese, como alfaepoetina, betaepoetina, darbepoetina e ativadores contínuos do receptor da eritropoetina (CERA), sendo a posologia a principal diferença entre eles. A alfaepoetina, por ser o representante mais bem estudado, com maior experiência de uso clínico e perfil de segurança a longo prazo conhecido, permanece como agente de escolha no tratamento da anemia na IRC. Quando comparada à alfaepoetina, a darbepoetina não mostrou vantagens em termos de eficácia¹⁵. Não foram localizados ensaios clínicos randomizados comparando a eficácia de betaepoetina ou ativadores contínuos do receptor da eritropoetina com o tratamento padrão, alfaepoetina. Diante disto, seu uso permanece experimental, não sendo recomendado por este protocolo.

Pacientes em tratamento conservador e em diálise peritoneal

Pacientes com IRC em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal beneficiam-se do uso de alfaepoetina para correção de anemia. Estudo publicado por Revicki e cols.¹⁶ comparou seu uso contra observação em 83 pacientes com IRC em tratamento conservador. A anemia foi corrigida em 79% dos que receberam alfaepoetina e em 0% dos controles. Houve ainda melhora significativa no desempenho físico e cognitivo, além de outros itens relacionados à qualidade de vida.

O impacto da correção da anemia na qualidade de vida de pacientes com IRC em tratamento conservador foi avaliado em estudo publicado por Alexander e cols.¹⁷. Os autores demonstraram que a correção da anemia correlacionou-se com melhoras estatística e clinicamente significativas em escores de qualidade de vida. Revisão sistemática da Cochrane¹⁸ buscou avaliar a eficácia da alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com IRC em tratamento conservador. Os autores concluíram que o tratamento corrige a anemia, evita transfusões e melhora a qualidade de vida e a capacidade física.

Apesar de a anemia ser um conhecido fator de risco para a progressão da IRC, persiste motivo de debate se sua correção poderia retardar a necessidade de hemodiálise. Em estudo publicado por Gouva e cols.¹⁹, incluindo 88 pacientes com IRC em tratamento conservador, o uso precoce de alfaepoetina (definido como início de alfaepoetina com hemoglobina entre 9-11 g/dl) associou-se com retardo na progressão da doença e na necessidade de diálise em relação ao grupo que iniciou alfaepoetina tardiamente (início quando hemoglobina < 9 g/dl). Por outro lado, no estudo CREATE²⁰, que randomizou 603 pacientes com IRC nos estágios 3 e 4 com alvos de hemoglobina entre 11-12,5 g/dl (grupo intervenção) ou 10,5-11,5 g/dl (grupo controle), não houve diferença em relação à progressão da doença e mais pacientes no grupo intervenção necessitaram de diálise. A massa ventricular esquerda também não parece diferir quando a alfaepoetina é iniciada mais precoce^{21,22}.

A frequência de administração de alfaepoetina em pacientes com IRC em tratamento conservador foi motivo do estudo PROMPT²³. Os pacientes foram randomizados para 1 dos 4 braços



de tratamento com alfaepoetina subcutânea: 10.000 UI, 1 vez por semana; 20.000 UI, a cada 2 semanas; 30.000 UI, a cada 3 semanas; e 40.000 UI, a cada 4 semanas. O desfecho primário foi o nível de hemoglobina ao final das 16 semanas de tratamento. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos níveis de hemoglobina e em medidas de qualidade de vida ao final do tratamento. Cerca de 90% dos pacientes dos grupos que receberam alfaepoetina a cada 1 ou 2 semanas e 75% daqueles dos grupos que a receberam a cada 3 ou 4 semanas mantiveram hemoglobina > 11 g/dl ao final do estudo. Os autores concluíram que menor frequência de administração de alfaepoetina pode ser efetiva e flexibilizaria o tratamento da anemia nesse grupo de pacientes.

Em outro estudo, publicado por Pergola e cols.²⁴, a administração de alfaepoetina semanalmente ou a cada 2 semanas mostrou-se igualmente eficaz em pacientes com IRC nos estágios 3-4.

Pacientes em hemodiálise

Os benefícios do uso de alfaepoetina no tratamento da anemia em pacientes com IRC em hemodiálise foram claramente demonstrados no clássico estudo publicado por Eschbach e cols.¹². Os 333 pacientes incluídos, com hematócrito < 30% e reservas adequadas de ferro, virtualmente eliminaram a necessidade de transfusões sanguíneas após 2 meses de tratamento com alfaepoetina, uma vez que tiveram a anemia corrigida. A dose média de alfaepoetina, utilizada por via intravenosa, foi de 75 UI/kg, 3 vezes por semana. Os pacientes tiveram ainda melhora significativa na qualidade de vida.

A frequência de administração de alfaepoetina em pacientes em hemodiálise foi estudada por Lee e cols.²⁵. Os 84 pacientes foram randomizados entre 2 grupos: o grupo intervenção, que recebia alfaepoetina 1 vez por semana por via subcutânea, e o grupo controle, que recebia alfaepoetina 2 ou 3 vezes por semana (conforme uso prévio) por via subcutânea. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a níveis de hemoglobina e doses de alfaepoetina após 12 semanas, desfechos principais do estudo. Tais resultados sugerem que o uso de dose única semanal pode ser uma opção no tratamento de manutenção deste grupo de pacientes.

Revisão sistemática da Cochrane, publicada anteriormente ao estudo de Lee e cols.²⁵, avaliou o impacto de diferentes frequências de administração subcutânea de alfaepoetina na correção da anemia em pacientes em diálise²⁶. Os níveis de hemoglobina foram semelhantes, independentemente da frequência do uso da alfaepoetina (1, 2 ou 3 vezes por semana). A dose única semanal associou-se com necessidade adicional de 12 UI/kg de alfaepoetina. Não houve diferença em relação à ocorrência de efeitos adversos.

Reservas de ferro

A manutenção de reservas adequadas de ferro associa-se à necessidade de menores doses de alfaepoetina para correção da anemia dos pacientes. Em vista disto, todos os pacientes devem ser avaliados e tratados de acordo com o PCDT de Anemia na Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro III.

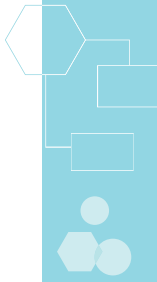
Via de administração

A melhor via de administração de alfaepoetina permanece motivo de debate, sobretudo em relação aos pacientes em hemodiálise. Para os que estiverem em tratamento conservador e em programa de diálise peritoneal, a via preferencial é a subcutânea. A comparação entre a administração de alfaepoetina por via subcutânea ou intravenosa foi o objetivo do estudo publicado por Kaufman e cols.²⁷. Os autores demonstraram que o uso subcutâneo foi capaz de manter os níveis de hemoglobina com uma dose de alfaepoetina 30% menor do que a administrada por via intravenosa, o que gerou significativa redução de custos ao tratamento. A taxa relatada de desconforto no local da aplicação foi muito baixa, com 86% dos pacientes que receberam alfaepoetina por via subcutânea graduando o desconforto como leve ou ausente.

Estudo publicado por Messa e cols.²⁸ buscou comparar a eficácia da administração intravenosa em relação à subcutânea no tratamento da anemia em pacientes em hemodiálise. Os resultados demonstraram que a administração intravenosa semanal foi inferior à subcutânea semanal e à intravenosa dividida em 3 doses semanais.

Níveis-alvo de hemoglobina

Metanálise publicada por Phrommintikul e cols.¹³, incluindo mais de 5.000 pacientes provenientes de 9 ensaios clínicos (entre eles os recentes estudos CREATE²⁰ e CHOIR²⁹), buscou avaliar a relação entre nível-alvo de hemoglobina e eventos cardiovasculares e mortalidade geral e atualizou os resultados de revisão



sistemática prévia da Cochrane³⁰. Os autores verificaram que a manutenção de níveis mais elevados de hemoglobina (entre 12-16 g/dl) associou-se com aumento da mortalidade geral, além de maior número de trombose de fístula arteriovenosa e de casos de hipertensão de difícil controle. Não houve diferença em relação à ocorrência de infartos do miocárdio ou hipertrofia ventricular esquerda.

Em outra metanálise, publicada por Clement e cols.³¹, não foram observadas vantagens clinicamente relevantes em relação à qualidade de vida na manutenção da hemoglobina em níveis > 12 g/dl. Visando avaliar especificamente o impacto do nível de hemoglobina na hipertrofia ventricular esquerda, Parfrey e cols.³² publicaram metanálise demonstrando ausência de benefício em manter níveis > 12 g/dl quando comparados a níveis convencionais. Diante destes resultados, pode-se concluir que buscar a correção completa da anemia, mantendo-se níveis de hemoglobina > 12 g/dl, não traz benefícios adicionais em relação ao controle sintomático e à qualidade de vida e pode levar a aumento da morbimortalidade. Recomenda-se, portanto, que o tratamento vise alvos de hemoglobina entre 10-12 g/dl.

8.1 FÁRMACO

Alfaepoetina: frasco-ampola com 1.000 UI, 2.000 UI, 3.000 UI, 4.000 UI e 10.000 UI

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Pacientes em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal podem ser tratados inicialmente com uma das seguintes opções, ajustadas posteriormente de acordo com a resposta terapêutica:

- 50-100 UI/kg, por via subcutânea, divididas em 1-3 aplicações por semana;
- 10.000 UI, por via subcutânea, 1 vez por semana;
- 20.000 UI, por via subcutânea, 1 vez a cada 2 semanas.

Pacientes em hemodiálise podem ser tratados inicialmente com uma das seguintes opções, ajustadas posteriormente de acordo com a resposta terapêutica:

- 50-100 UI/kg, por via subcutânea, divididas em 1-3 aplicações por semana;
- 50-100 UI/kg, por via intravenosa, divididas em 3 aplicações por semana.

Diversos nomogramas para ajuste de dose de alfaepoetina foram descritos em pacientes com IRC³³⁻³⁵. A maioria, contudo, não foi validada de forma prospectiva. Inexistem comparações diretas entre diferentes estratégias de ajuste de dose. Sugere-se que os pacientes tenham a hemoglobina monitorizada a cada 2 semanas após cada ajuste de dose até a estabilização e, a partir de então, a cada 4 semanas. As doses devem ser corrigidas conforme o nível de hemoglobina:

- se, após 4 semanas de tratamento, a elevação de hemoglobina for < 0,3 g/dl por semana, aumentar a dose em 25%, respeitando o limite da dose máxima, que é de 300 UI/kg/semana por via subcutânea e de 450 UI/kg/semana por via intravenosa;
- se, após 4 semanas de tratamento, a elevação de hemoglobina estiver no intervalo de 0,3-0,5 g/dl por semana, manter a dose em uso;
- se, após 4 semanas, a elevação de hemoglobina for > 0,5 g/dl por semana ou o nível de hemoglobina estiver entre 12-13 g/dl, reduzir a dose em 25%-50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada, que é de 50 UI/kg/semana por via subcutânea;
- suspender temporariamente o tratamento se o nível de hemoglobina estiver > 13 g/dl.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser mantido de forma contínua, visando o alvo de hemoglobina de 11 g/dl. Recomenda-se a interrupção temporária do tratamento se os níveis de hemoglobina forem > 13 g/dl, com reinício do mesmo quando os níveis estiverem < 11 g/dl. Deve ser considerada a suspensão do tratamento na ocorrência de evento adverso grave.



8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento com alfaepoetina tem como benefícios a correção da anemia, com consequente redução da necessidade de transfusões e do número de hospitalizações, além da melhora sintomática da qualidade de vida e da capacidade cognitiva e do desempenho físico.

9 MONITORIZAÇÃO

A resposta ao tratamento deve ser acompanhada por dosagens de hemoglobina a serem realizadas a cada 2 semanas até a estabilização dos níveis e após cada ajuste de dose. Quando houver nível de hemoglobina estável após 2 medidas consecutivas, a frequência de aferição pode ser mensal. Deve-se atentar para a necessidade de monitorização concomitante das reservas de ferro, conforme o PCDT específico.

Tendo em vista que o uso de alfaepoetina está associado com o desenvolvimento de hipertensão arterial de difícil controle, os pacientes devem ter a pressão arterial aferida pelo menos a cada 15 dias, independentemente de história prévia de hipertensão arterial sistêmica. Deve ser considerada a suspensão de alfaepoetina na presença de hipertensão arterial estágio 2 (pressão sistólica ≥ 160 ou pressão diastólica ≥ 100 mmHg) refratária ao tratamento com 3 diferentes fármacos em dose-alvo, uma vez que esta situação pode estar relacionada com aumento da mortalidade¹³.

A aplasia pura da série eritroide é um evento raro que pode decorrer do uso de agentes estimuladores da eritropoese. A condição clínica caracteriza-se por anemia grave, baixa contagem de reticulócitos e ausência de precursores eritroides na medula óssea, na presença de normalidade das outras séries (leucócitos e plaquetas) e resulta da produção de anticorpos neutralizantes da eritropoetina, seja endógena ou exógena. Sua ocorrência é estimada em 1,6 por 10.000 pacientes/ano com o uso de alfaepoetina por via subcutânea, havendo raros relatos de uso intravenoso. Recomenda-se que sejam avaliados para esta condição os pacientes em uso de alfaepoetina há pelo menos 4 semanas e que desenvolvam:

- queda da hemoglobina $> 0,5$ g/dl por semana na ausência de transfusões ou necessidade de transfusão de pelo menos uma unidade de hemácias por semana para manter os níveis de hemoglobina;
- contagens normais de leucócitos e plaquetas;
- contagem absoluta de reticulócitos $< 10.000/\mu\text{l}$.

Na ocorrência de aplasia pura da série eritroide, o uso de alfaepoetina deve ser suspenso, e tratamento específico, instituído, conforme PCDT da Aplasia Pura Adquirida da Série Vermelha.

Considera-se resposta inadequada ao tratamento a persistência de anemia (níveis de hemoglobina $< 10\text{-}12$ g/dl) ou a necessidade de doses muito altas de alfaepoetina (300 UI/kg/semana por via subcutânea e 450 UI/kg/semana por via intravenosa). Os pacientes devem ser inicialmente avaliados em relação à adequada reserva de ferro, de acordo com o PCDT Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica – Reposição de Ferro III, pois esta é a causa mais comum.

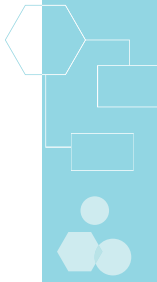
Nos pacientes com reservas de ferro adequadas, outras causas devem ser afastadas, como outras anemias carenciais (deficiência de vitamina B₁₂ ou ácido fólico), hiperparatireoidismo secundário não controlado, terapia dialítica inadequada, doenças inflamatórias/infecciosas crônicas, neoplasias (sólidas e hematológicas), mielofibrose, síndromes mielodisplásicas, hemoglobinopatias, intoxicação por alumínio, aplasia pura da série eritroide. Nestes casos, tratamento específico deve ser instituído^{3,36}.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes devem ser acompanhados em serviços especializados de hemodiálise/nefrologia. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int.* 2001;59(2):725-31.
2. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):803-12.
3. Berns JS. Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease in hemodialysis patients [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 20]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~yYkpYJgCgMsBCSc&selectedTitle=1~150>.
4. Fishbane S. Hematologic Aspects of Kidney Disease. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 1728-38.
5. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med.* 1977;87(6):710-3.
6. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003;64(2):610-5.
7. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2919-25.
8. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeond B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):27-33.
9. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1928-36.
10. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):121-32.
11. Levin A. The relationship of haemoglobin level and survival: direct or indirect effects? *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(Suppl 5):8-13.
12. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med.* 1989;111(12):992-1000.
13. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369(9559):381-8.
14. Jones M, Ibels L, Schenkel B, Zagari M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2004;65(3):757-67.
15. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(6):2167-75.
16. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4):548-54.
17. Alexander M, Kewalramani R, Agodoa I, Globe D. Association of anemia correction with health related quality of life in patients not on dialysis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(12):2997-3008.
18. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD003266.
19. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004;66(2):753-60.
20. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-84.
21. Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(3):784-93. Epub 2006 Sep 12.



22. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(1):148-56.
23. Provenzano R, Bhaduri S, Singh AK; PROMPT Study Group. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. *Clin Nephrol*. 2005;64(2):113-23.
24. Pergola PE, Gartenberg G, Fu M, Wolfson M, Rao S, Bowers P. A randomized controlled study of weekly and biweekly dosing of epoetin alfa in CKD Patients with anemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1731-40. Epub 2009 Sep 17.
25. Lee YK, Kim SG, Seo JW, Oh JE, Yoon JW, Koo JR, et al. A comparison between once-weekly and twice- or thrice-weekly subcutaneous injection of epoetin alfa: results from a randomized controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(10):3240-6. Epub 2008 May 9.
26. Cody J, Daly C, Campbell M, et al. Frequency of administration of recombinant human erythropoietin for anaemia of end-stage renal disease in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003895.
27. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med*. 1998;339(9):578-83.
28. Messa P, Nicolini MA, Cesana B, Brezzi B, Zattera T, Magnasco A, et al. Efficacy prospective study of different frequencies of Epo administration by i.v. and s.c. routes in renal replacement therapy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):431-6. Epub 2005 Oct 25.
29. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Banhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-98.
30. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003967.
31. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169(12):1104-12.
32. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):755-62. Epub 2009 Apr 1.
33. Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1463-70. Epub 2005 Mar 23.
34. Brimble KS, Rabbat CG, McKenna P, Lambert K, Carlisle EJ. Protocolized anemia management with erythropoietin in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(10):2654-61.
35. Patterson P, Allon M. Prospective evaluation of an anemia treatment algorithm in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(4):635-41.
36. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(3):794-800. Epub 2007 Jan 8.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Alfaepoetina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfaepoetina**, indicada para o tratamento de **anemia na insuficiência renal crônica**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- correção da anemia e consequente redução da necessidade de transfusões;
- melhora dos sintomas e da qualidade de vida;
- redução do número de hospitalizações;
- melhora da capacidade cognitiva e do desempenho físico.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos do medicamento ainda não são bem conhecidos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos mais comumente relatados – tonturas, sonolência, febre, dor de cabeça, dor nas juntas e nos músculos, fraqueza e aumento da pressão arterial. Também podem ocorrer problemas graves no coração, como infarto do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais (derrame), além da formação de trombos. Ausência da produção de células vermelhas do sangue foi relatada raramente após meses a anos de tratamento com alfaepoetina;
- reações no local da injeção, como queimação e dor, podem ocorrer, mas mais frequentemente em pacientes que receberam o medicamento por via subcutânea do que por via intravenosa;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao medicamento ou a um de seus componentes e em caso de pressão alta não controlada.
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

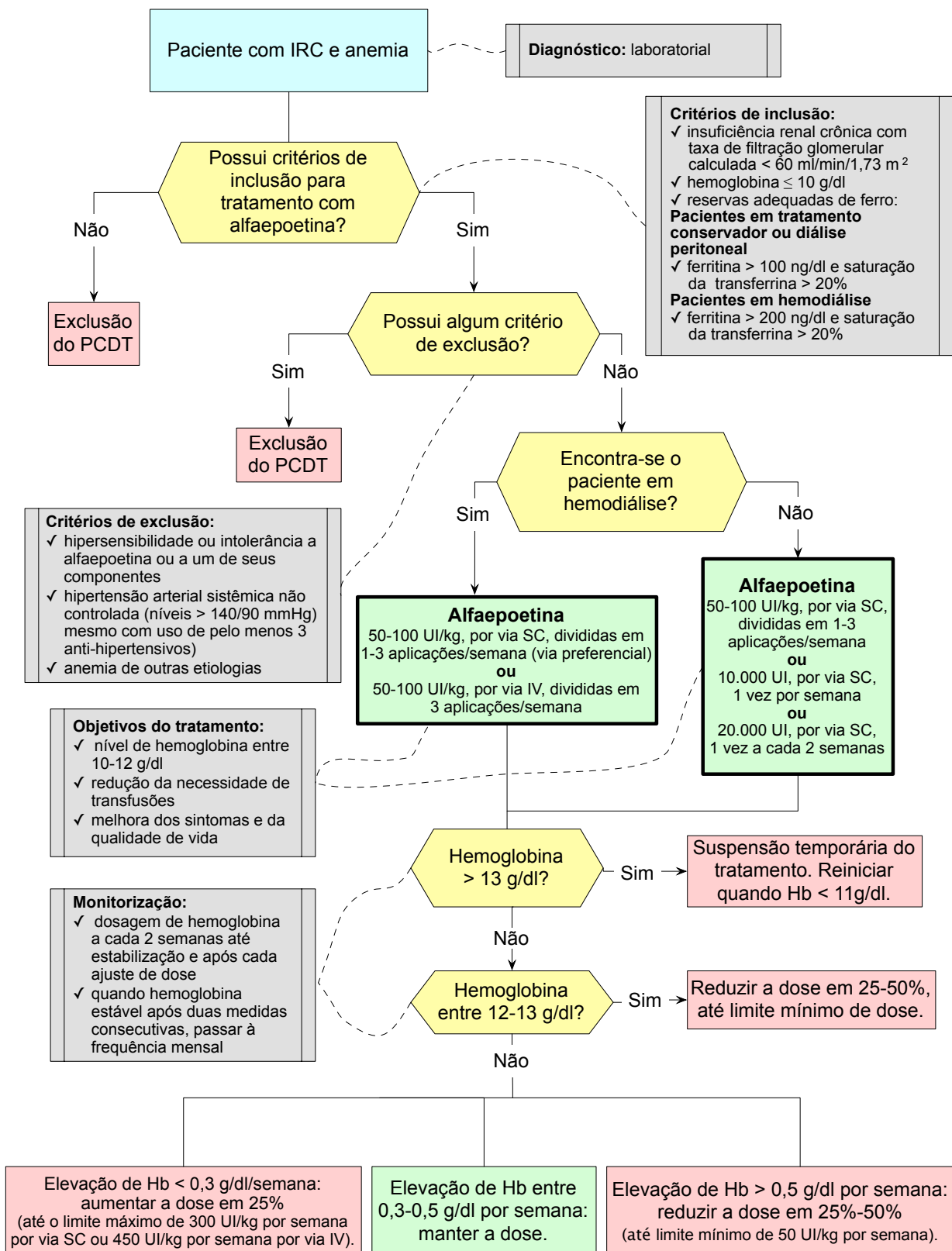
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

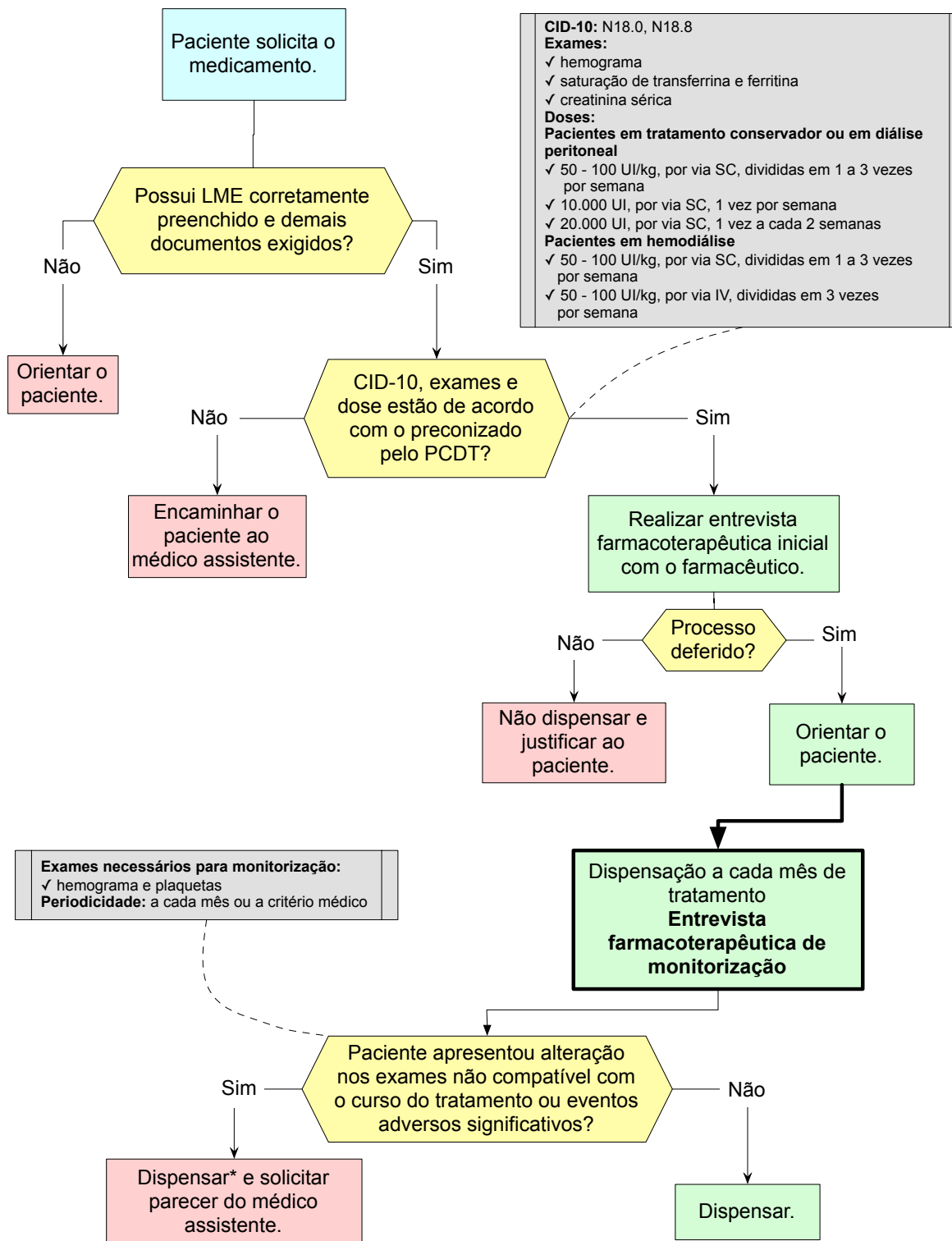
Local: _____		Data: _____	
Nome do paciente: _____			
Cartão Nacional de Saúde: _____			
Nome do responsável legal: _____			
Documento de identificação do responsável legal: _____			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável: _____	CRM: _____	UF: _____	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Fluxograma de Tratamento Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica



Fluxograma de Dispensação de Alfaepoetina Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica



* **Observação:** se hipertensão arterial estágio 2 (pressão sistólica ≥ 160 ou pressão diastólica ≥ 100 mmHg) refratária ou aplasia pura da série eritróide ou Hb > 13 g/dl: **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica

Alfaepoetina e Sacarato de Hidróxido de Ferro III

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

- 2.1 Possui anemia com nível de hemoglobina ≤ 10 g/dl?
☐ não → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
☐ sim → Indicar o valor da hemoglobina antes do início do tratamento: _____
- 2.2 É portador de doença renal crônica?
☐ não → Não dispensar (outras causas de anemia não são tratadas neste PCDT)
☐ sim → Qual o estágio? _____
- 2.3 Apresenta estoques de ferro adequados? (ferritina sérica > 100 ng/dl e saturação da transferrina > 20% em pacientes em tratamento conservador ou diálise peritoneal e ferritina sérica > 200 ng/dl e saturação da transferrina > 20% em pacientes em hemodiálise)
☐ não → Passar para a próxima pergunta
☐ sim → Passar para a pergunta 2.5
- 2.4 Possui prescrição de suplementação de ferro?
☐ não → Encaminhar o paciente ao médico assistente
☐ sim
- 2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais? _____

(para pacientes hipertensos, estão recomendados monitorização rigorosa da pressão arterial e acompanhamento cardiológico)

- 2.6 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____**3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO****Exames Laboratoriais**

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data							
Hemoglobina*							
Hematócrito							
Reticulócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Ferritina sérica**							
Saturação de transferrina**							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data						
Hemoglobina*						
Hematócrito						
Reticulócitos						
Leucócitos						
Plaquetas						
Ferritina sérica**						
Saturação de transferrina**						

* Deve ser monitorizada a cada 2 semanas até a estabilização dos níveis; após, a cada ajuste de dose de alfaepoetina. Quando houver nível de hemoglobina estável após 2 medidas consecutivas, o exame pode ser mensal.

** Deve ser monitorizada a cada mês até atingir o alvo terapêutico; após, a cada 3 meses.

3.1 Após 1 mês de tratamento com alfaepoetina, qual o aumento semanal de hemoglobina?

se < 0,3 g/dl → aumentar a dose em 25%, respeitando o limite da dose máxima, que é de 300 UI/kg/semana, por via subcutânea, e de 450 UI/kg/semana, por via intravenosa
se 0,3-0,5 g/dl → manter a dose em uso

se > 0,5 g/dl ou Hb entre 12 - 13 g/dl → reduzir a dose em 25% - 50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada, que é de 50 UI/kg/semana, por via subcutânea

3.2 Apresentou ferritina sérica > 800 ng/dl (ou > 1.200 ng/dl em pacientes com doses > 22.500 UI/ semana de alfaepoetina) ou saturação de transferrina > 50%?

não → Dispensar

sim → Suspender temporariamente o tratamento com sacarato de hidróxido de ferro III

3.3 Apresentou hemoglobina > 13 g/dl?

não → Dispensar

sim → Suspender temporariamente o tratamento com alfaepoetina

- 3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.5
- 3.5 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

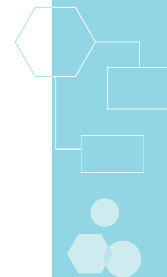
TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS DIVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: reações no local da injeção (como queimação e dor), tontura, sonolência, febre, cefaleia, artralgia, mialgia, fraqueza, gosto metálico, náuseas, vômitos, alteração na pressão arterial, visão dupla, formigamentos, distúrbios gastrointestinais

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

* **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Alfaepoetina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**.

1 DOENÇA

- A anemia ocorre quando há menos células vermelhas no sangue do que o normal. Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), é uma importante complicação. A anemia leva a uma piora da qualidade de vida, devendo ser acompanhada de forma cuidadosa.
- A anemia pode ser causada pela deficiência de eritropoetina, substância responsável pelo estímulo da produção das células vermelhas do sangue. Outras causas incluem diálise inadequada, infecções, inflamações, tumores.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da doença com a correção da anemia, reduz a necessidade de transfusões, as complicações e o número de hospitalizações, além de melhorar o desempenho físico e a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intravenosa, em ambiente hospitalar ou em clínica de diálise.
- Se for utilizar o medicamento em casa, procure saber com clareza todos os passos para sua aplicação com o médico ou profissional de enfermagem, bem como a forma de preparo. Não prepare ou injete o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientações com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.
- Procure aplicar sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Aplique exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

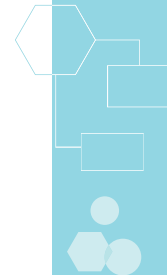
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como reações no local da injeção (como queimação e dor), tontura, sonolência, febre, dor de cabeça, dor nas juntas, dor nos músculos e fraqueza.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: hemograma e plaquetas a cada mês



8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica - Reposição de Ferro III

Portaria SAS/MS nº 226, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram utilizados como estratégia de busca no Medline/Pubmed os termos “*ferric oxide*”[Mesh] ou “*iron*”[Mesh] ou “*iron compounds*”[Mesh] e (“*kidney failure, chronic*”[Mesh] ou “*hemodialysis*”[Mesh]) e “*anemia*”[Mesh], restringindo-se a busca para ensaios clínicos randomizados e metanálises publicados nos últimos 10 anos. A busca resultou em 28 artigos.

No Embase, foram empregados como estratégia de busca os termos “*hemodialysis/exp* ou “*chronic kidney failure/exp* ou “*dialysis/exp* e “*anemia/exp* e “*iron/exp*, limitando-se a ensaios clínicos randomizados, metanálises e revisões da Cochrane, publicados nos últimos 10 anos. A busca resultou em 54 artigos.

Quando avaliadas em conjunto, as buscas em ambas as bases de dados identificaram 9 ensaios clínicos e 2 metanálises com intervenções e desfechos relevantes para o tema de interesse deste protocolo. As buscas foram realizadas no dia 15/12/09.

Foram consultados ainda o *UpToDate*, versão 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com>, e as diretrizes da *National Kidney Foundation – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, através do site http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_commentaries.cfm#guidelines, ambos acessados em 30/11/2009. A consulta à bibliografia dessas fontes levou à identificação de outros 11 estudos observacionais, utilizados principalmente na Introdução deste protocolo.

2 INTRODUÇÃO

Anemia é uma complicação frequente e importante da insuficiência renal crônica (IRC), associando-se com aumento de morbidade e mortalidade¹⁻⁵. O conceito clássico de anemia, segundo a Organização Mundial de Saúde, considera que há anemia quando a hemoglobina for < 13 g/dl em homens e mulheres na pós-menopausa e < 12 g/dl em mulheres na pré-menopausa. Esta condição estará presente em cerca de 90% dos pacientes com IRC e taxa de filtração glomerular < 25-30 ml/min¹. Entretanto, anemia pode estar presente em pacientes com depuração da creatinina entre 30-60 ml/min, e o consenso atual sugere que a reposição de ferro e de alfaepoetina deve ser feita tendo como meta níveis de hemoglobina entre 11-12 g/dl^{6,7}. Na maioria dos casos, a anemia decorre primariamente da produção renal reduzida de eritropoetina. A manutenção de estoques corporais adequados de ferro é fundamental para uma boa resposta ao tratamento com alfaepoetina, sendo a deficiência de ferro ou sua reduzida disponibilidade as principais causas de falha do tratamento. Estima-se que pacientes em hemodiálise percam em média 2 g de ferro por ano pelo método dialítico, além de perdas por outras causas (gastrointestinais, coletas de sangue frequentes, etc.), justificando-se a necessidade de avaliação sistemática e reposição apropriada⁸.

No Brasil, estima-se, a partir dos dados dos Sistemas de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SUS), que, em 2008 e 2009, respectivamente, 72.730 e 75.822 pacientes submeteram-se a diálise e cerca de 90% deles, a hemodiálise. O uso de alfaepoetina fez parte do tratamento de mais de 80% destes pacientes⁹.

Apesar de a reposição de ferro ter benefícios definidos em relação à correção da anemia da IRC e à redução de doses de alfaepoetina, a melhor forma de administração e os parâmetros para sua indicação e acompanhamento ainda são motivos de controvérsia, razão pela qual sua protocolização pelo SUS faz-se necessária.

Consultores: Guilherme Geib, Fernando Saldanha Thomé, Pedro Renato Chocair, Carlos Alberto Prompt Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N18.0 Doença renal em estágio final
- N18.8 Outra insuficiência renal crônica

4 DIAGNÓSTICO

Antes do início do tratamento, todos os pacientes devem ser avaliados e outras causas de anemia afastadas. O diagnóstico de deficiência absoluta de ferro em pacientes com IRC em hemodiálise é estabelecido quando os seguintes critérios estiverem presentes:

- saturação de transferrina < 20%;
- ferritina sérica < 200 ng/dl.

Pacientes em hemodiálise podem ainda apresentar deficiência relativa de ferro, representando uma situação em que os estoques de ferro se encontram dentro dos limites de normalidade por critérios convencionais, mas com incapacidade de mobilização adequada do ferro para eritropoese sob estímulo de alfaepoetina. Os critérios diagnósticos de deficiência relativa são:

- saturação de transferrina < 20%;
- ferritina sérica entre 200-800 ng/dl.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de IRC, com taxa de filtração glomerular calculada < 30 ml/min/1,73m², independentemente da idade, e com as seguintes condições:

- anemia com hemoglobina sérica < 11 g/dl para ambos os sexos;
- deficiência absoluta ou relativa de ferro;
- estar em hemodiálise.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- hemocromatose;
- hemossiderose;
- anemia hemolítica;
- ferritina sérica > 1.200 ng/dl ou saturação de transferrina > 50%;
- hipersensibilidade ou intolerância ao produto ou a um de seus componentes.

7 CASOS ESPECIAIS

Em pacientes com hemoglobina inferior a 11 g/dl, necessitando doses elevadas de alfaepoetina (≥ 225 UI/kg/semana ou ≥ 22.500 UI/semana), pode ser considerada a reposição de ferro parenteral se a ferritina sérica estiver < 1.200 ng/dl e a saturação da transferrina < 25%, levando-se em conta os potenciais riscos e benefícios do tratamento nesta situação.

Pacientes em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal podem beneficiar-se com o uso de ferro por via oral como suplementação. Caso apresentem intolerância gastrointestinal, inadequada adesão ou insuficiente resposta ao tratamento oral, poderá ser considerada a reposição parenteral de ferro. Nestes casos, o diagnóstico de deficiência de ferro é dado por níveis de ferritina < 100 ng/dl e saturação de transferrina < 20%.

Na gravidez, é recomendada dose de 25 mg por semana de sacarato de hidróxido de ferro III por via intravenosa. Não se recomenda o uso no primeiro trimestre.

8 TRATAMENTO

Os ensaios clínicos¹⁰⁻¹⁸ e as metanálises^{19,20} disponíveis acerca da efetividade do ferro parenteral no tratamento de anemia em pacientes com IRC tiveram como desfechos principais a taxa de anemia e a presença de efeitos adversos. Desfechos de maior repercussão clínica, como impacto em sobrevida e qualidade de vida, não foram adequadamente avaliados.

Em pacientes com IRC em tratamento conservador, o uso rotineiro de ferro parenteral proporcionou pequeno ganho nos níveis de hemoglobina (0,31 g/dl), o que não parece representar vantagem clínica significativa

em relação à reposição oral de ferro, segundo metanálise publicada¹⁹. Diante disto, neste grupo de pacientes, o uso de ferro parenteral só deve ser considerado em casos de intolerância ou falha do tratamento por via oral.

A mesma metanálise demonstrou ainda que, em pacientes em hemodiálise crônica, o uso sistemático do ferro parenteral foi superior à reposição oral de ferro em relação ao incremento de hemoglobina (0,83 mg/dl, IC 95% 0,09-1,57). Tal resposta foi independente do uso de alfaepoetina, cuja dose foi significativamente menor no grupo que recebeu ferro por via parenteral¹⁹.

Em metanálise de estudos observacionais na população de crianças em hemodiálise, constatou-se benefício com o uso de ferro parenteral quanto a aumento da hemoglobina e redução das doses de alfaepoetina²⁰.

Dois ensaios clínicos, visando, respectivamente, manter ferritina > 200 ng/dl¹³ e saturação de transferrina entre 30%-50%¹² com reposição parenteral de ferro em pacientes em hemodiálise, verificaram redução das doses necessárias de alfaepoetina para manter a hemoglobina dentro da faixa-alvo quando comparados com o grupo controle, que visava manter ferritina entre 100-200 ng/dl¹³ e saturação da transferrina entre 20%-30%¹².

O ensaio clínico DRIVE, publicado por Coyne e cols.¹⁸, incluindo pacientes com anemia (hemoglobina < 11 g/dl), ferritina entre 500-1.200 ng/dl, saturação de transferrina < 25% e necessitando de doses de alfaepoetina > 225 UI/kg/semana ou 22.500 UI/semana, comparou o uso de ferro parenteral com a não reposição de ferro, tendo como desfecho a variação da hemoglobina. A dose de alfaepoetina foi aumentada em 25% em ambos os grupos. O aumento da hemoglobina foi significativamente maior no grupo que recebeu ferro parenteral (diferença de cerca de 0,5 g/dl). A resposta ao tratamento não diferiu entre os pacientes que apresentavam ferritina > ou < 800 ng/dl previamente ao início do tratamento. O estudo DRIVE-II realizou o acompanhamento dos pacientes incluídos no estudo anterior e observou redução significativa nas doses de alfaepoetina nos que receberam ferro parenteral²¹. Tais dados sugerem que possa haver benefício com a suplementação adicional de ferro neste subgrupo de pacientes, mas os riscos e benefícios do tratamento devem ser adequadamente avaliados.

8.1 FÁRMACOS

Sulfato ferroso: comprimidos de 40 mg; solução oral de 25 mg/ml

Sacarato de hidróxido de ferro III: ampola de 5 ml com 100 mg de ferro III (20 mg/ml, por via intravenosa). Deve ser diluído em 100 ml de solução fisiológica e infundido em 15 minutos, segundo o fabricante. Um estudo demonstrou segurança de seu uso em tempos de administração menores, de até 5 minutos, sem aumento de reações adversas²².

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO (USO ADULTO)

Ferro oral: dose de 40 mg de ferro elemento, por via oral, 3 vezes ao dia, nos intervalos das refeições

Sacarato de hidróxido de ferro III: solução injetável

Dose-teste

Os estudos clínicos que avaliaram a segurança do sacarato de hidróxido de ferro demonstraram que o mesmo é seguro e que a utilização de dose-teste, apesar de recomendada pelo fabricante, pode ser dispensada²². Quando utilizada, deve ser realizada na primeira administração e consiste em diluir 25 mg de ferro elementar em 100 ml de solução salina, por via intravenosa, em no mínimo 15 minutos. Deve-se aguardar 15 minutos antes de administrar o restante da primeira dose ou repor as doses necessárias nos dias subsequentes, caso não ocorram reações adversas como cefaleia, náuseas, vômitos, parestesias, distúrbios gastrointestinais, dores musculares, febre, hipotensão, urticária, rubor e reação anafilática.

Dose de ataque

Indicada quando o nível de ferritina sérica for < 200 ng/dl e saturação de transferrina for < 20%. Devem ser administrados 1.000 mg de ferro divididos em 10 sessões de hemodiálise ou em 10 dias diferentes (2 ou 3 vezes por semana) em pacientes em diálise peritoneal ou em tratamento conservador.



Dose de manutenção

Indicada para manter os estoques adequados de ferro em pacientes com níveis de ferritina > 200 ng/dl e saturação da transferrina > 20%. Devem ser administrados 100 mg de ferro por via intravenosa em dose única a cada 15 dias.

Em pacientes com deficiência relativa de ferro que necessitem de doses de alfaepoetina > 225 UI/kg/semana ou 22.500 UI/semana, pode-se considerar novo curso de dose de ataque (1.000 mg de ferro divididos em 10 sessões de hemodiálise), após avaliados os riscos e benefícios.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com ferro parenteral deve ser interrompido temporariamente quando a saturação de transferrina for > 50% ou a ferritina sérica for > 800 ng/dl (> 1.200 ng/dl em pacientes necessitando de doses de alfaepoetina > 225 UI/kg/semana ou 22.500 UI/semana).

Após o retorno dos valores de ferritina sérica para 500 ng/dl (800 ng/dl em pacientes necessitando de doses de alfaepoetina > 225 UI/kg/semana ou 22.500 UI/semana) ou da saturação de transferrina para valores < 50%, recomenda-se reiniciar o uso de ferro parenteral com a metade da dose anterior.

8.4 OBJETIVOS DO TRATAMENTO

- Manter os níveis de hemoglobina entre 10-12 g/dl.
- Manter o nível sérico de ferritina entre 200-800 ng/dl (até 1.200 ng/dl em pacientes necessitando de doses de alfaepoetina > 225 UI/kg/semana ou 22.500 UI/semana).
- Manter a saturação da transferrina entre 20%-50%.
- Reduzir, quando possível, a dose terapêutica necessária de alfaepoetina.
- Em pacientes em diálise peritoneal ou tratamento conservador, manter ferritina > 100 ng/dl e saturação de transferrina entre 20%-50%.

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Correção da anemia e, conseqüentemente, melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, além de redução da morbimortalidade pela IRC
- Otimização das doses de alfaepoetina

9 MONITORIZAÇÃO

Antes do início do tratamento, os pacientes devem realizar hemograma completo, dosagens de ferritina e saturação de transferrina com vistas ao diagnóstico diferencial de anemia e estabelecimento da deficiência de ferro. Dosagens de hemoglobina, ferritina e saturação de transferrina devem ser repetidas mensalmente enquanto estiverem fora do alvo terapêutico. Após, mantêm-se dosagens mensais de hemoglobina e trimestrais de ferritina e saturação de transferrina. O uso de ferro parenteral deve ser suspenso 7-10 dias antes da realização dos exames.

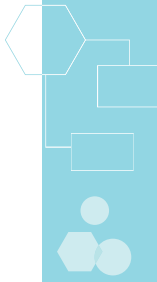
Deve-se dar atenção especial aos casos de anafilaxia com sacarato de hidróxido de ferro III ou produtos semelhantes, bem como aos com suspeita de infecção ativa ou insuficiência hepática.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes devem ser acompanhados em serviços especializados de hemodiálise. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(4):803-12.
2. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 2003;64(2):610-5.
3. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2919-25.
4. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(7):1928-36.
5. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(1):27-33.
6. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-98.
7. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-84.
8. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med.* 1977;87(6):710-3.
9. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo de Diálise SBN 2008 [Internet]. São Paulo: SBN; 2008 [citado 2009 Nov 30]; Disponível em: <http://198.106.86.84/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>.
10. Anirban G, Kohli HS, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V. The comparative safety of various intravenous iron preparations in chronic kidney disease patients. *Ren Fail.* 2008;30(6):629-38.
11. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int.* 2008;28(2):149-54.
12. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(3):530-8.
13. DeVita MV, Frumkin D, Mittal S, Kamran A, Fishbane S, Michelis MF. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2003;60(5):335-40.
14. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood Purif.* 2008;26(2):151-6. Epub 2008 Jan 22.
15. Sav T, Tokgoz B, Sipahioglu MH, Deveci M, Sari I, Oymak O, et al. Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? *Ren Fail.* 2007;29(4):423-6.
16. Sheashaa H, El-Husseini A, Sabry A, Hassan N, Salem A, Khalil A, et al. Parenteral iron therapy in treatment of anemia in end-stage renal disease patients: a comparative study between iron saccharate and gluconate. *Nephron Clin Pract.* 2005;99(4):c97-101. Epub 2005 Feb 3.
17. Ruiz-Jaramillo Mde L, Guízar-Mendoza JM, Gutiérrez-Navarro Mde J, Dubey-Ortega LA, Amador-Licona N. Intermittent versus maintenance iron therapy in children on hemodialysis: a randomized study. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):77-81. Epub 2003 Nov 22.
18. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):975-84. Epub 2007 Jan 31.
19. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(5):897-906. Epub 2008 Oct 8.
20. Gillespie RS, Wolf FM. Intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients: a meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(6):662-6. Epub 2004 Mar 30.

21. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R, et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(2):372-9. Epub Jan 23.
22. Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(2):300-7.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Sacarato de Hidróxido de Ferro III

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **sacarato de hidróxido de ferro III**, indicado para o tratamento de **insuficiência renal crônica**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- correção da anemia e, consequentemente, melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, além de redução da morbimortalidade pela IRC;
- otimização das doses de alfaepoetina.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- não há relato de efeitos adversos ao feto com o uso de sacarato de hidróxido de ferro III em doses usuais durante a gravidez; entretanto, caso engravide, devo avisar o médico;
- efeitos adversos já relatados – dor no local de administração, alteração da coloração da pele, dor no quadrante inferior abdominal, dor de cabeça, dores no corpo, taquicardia, calorões, náuseas, vômitos, falta de ar, tonturas;
- possibilidade de reações tardias (em relação à administração) – tontura, desmaio, febre, calafrios, vermelhidão, coceiras, dores pelo corpo, confusão mental;
- possibilidade de reação anafilactoide grave com morte (1 para cada 4 milhões de doses administradas);
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao medicamento em pacientes com hemocromatose, talassemia, anemia falciforme, anemia hemolítica e anemia associada a leucemias;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

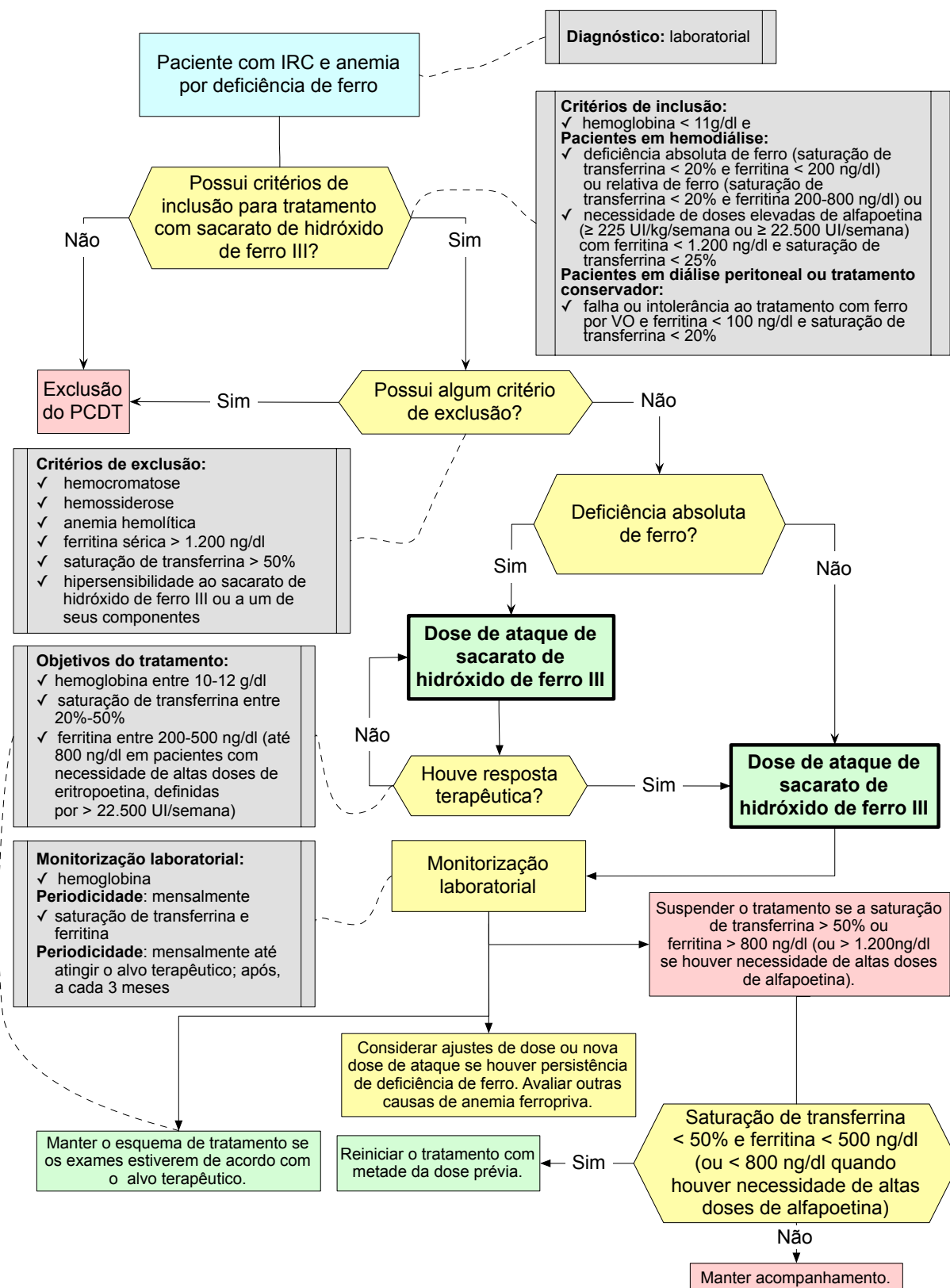
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

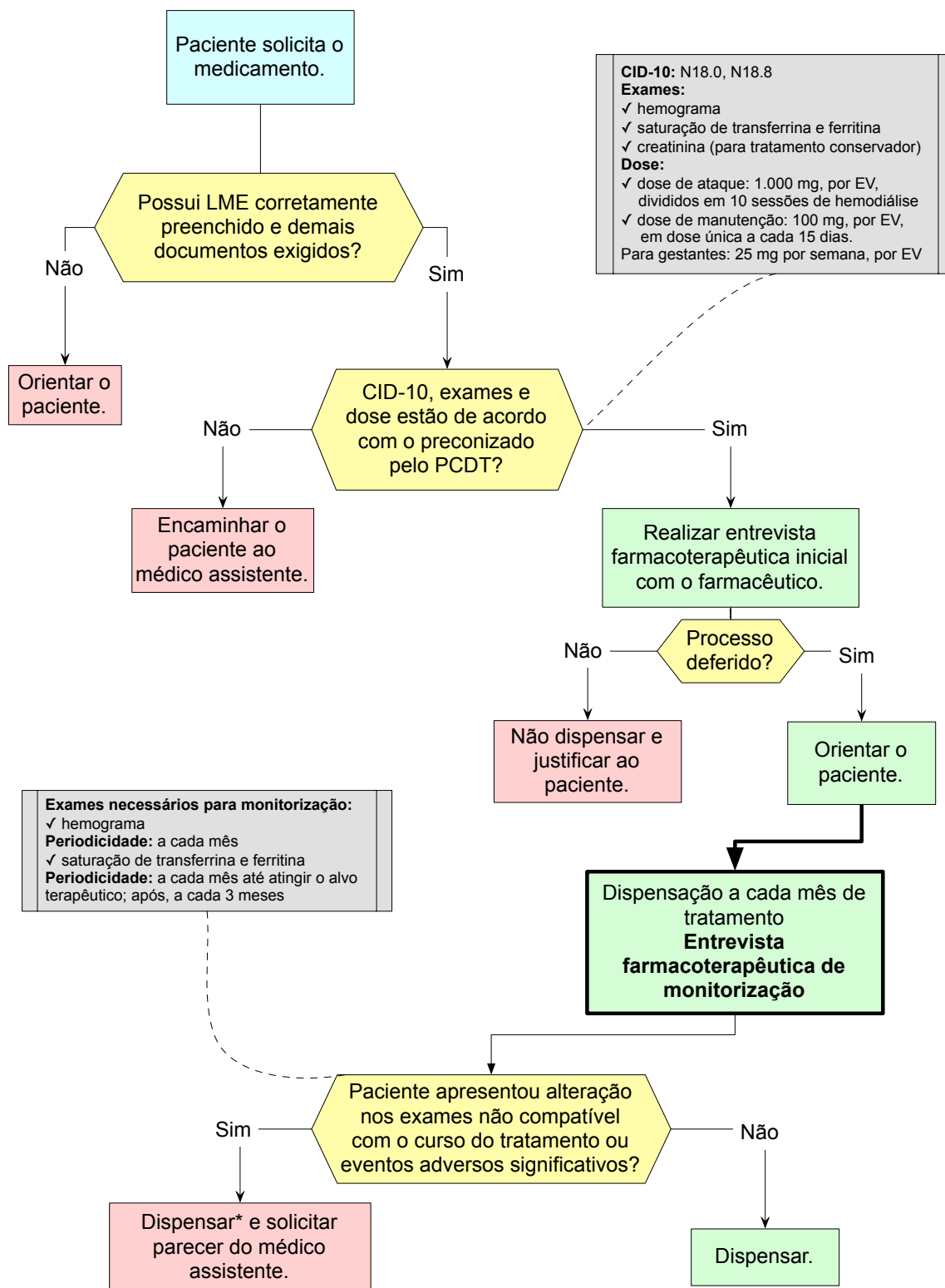
Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Fluxograma de Tratamento Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica



Fluxograma de Dispensação de Sacarato de Hidróxido de Ferro III Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica



* **Observação:** se a saturação de transferrina superior a 50% ou ferritina sérica for superior a 800ng/dL (superior a 1.200 ng/dL em pacientes necessitando doses de alfaepoetina superiores a 225 UI/Kg/ semana ou 22.500 UI/semana): **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica

Alfaepoetina e Sacarato de Hidróxido de Ferro III

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

- 2.1 Possui anemia com nível de hemoglobina ≤ 10 g/dl?
☐ não → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
☐ sim → Indicar o valor da hemoglobina antes do início do tratamento: _____
- 2.2 É portador de doença renal crônica?
☐ não → Não dispensar (outras causas de anemia não são tratadas neste PCDT)
☐ sim → Qual o estágio? _____
- 2.3 Apresenta estoques de ferro adequados? (ferritina sérica > 100 ng/dl e saturação da transferrina $> 20\%$ em pacientes em tratamento conservador ou diálise peritoneal e ferritina sérica > 200 ng/dl e saturação da transferrina $> 20\%$ em pacientes em hemodiálise)
☐ não → Passar para a próxima pergunta
☐ sim → Passar para a pergunta 2.5
- 2.4 Possui prescrição de suplementação de ferro?
☐ não → Encaminhar o paciente ao médico assistente
☐ sim
- 2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais? _____

(para pacientes hipertensos, estão recomendados monitorização rigorosa da pressão arterial e acompanhamento cardiológico)

- 2.6 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____**3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO****Exames Laboratoriais**

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data							
Hemoglobina*							
Hematócrito							
Reticulócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Ferritina sérica**							
Saturação de transferrina**							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data						
Hemoglobina*						
Hematócrito						
Reticulócitos						
Leucócitos						
Plaquetas						
Ferritina sérica**						
Saturação de transferrina**						

* Deve ser monitorizada a cada 2 semanas até a estabilização dos níveis; após, a cada ajuste de dose de alfaepoetina. Quando houver nível de hemoglobina estável após 2 medidas consecutivas, o exame pode ser mensal.

** Deve ser monitorizada a cada mês até atingir o alvo terapêutico; após, a cada 3 meses.

3.1 Após 1 mês de tratamento com alfaepoetina, qual o aumento semanal de hemoglobina?
 se < 0,3 g/dl → aumentar a dose em 25%, respeitando o limite da dose máxima, que é de 300 UI/kg/semana, por via subcutânea, e de 450 UI/kg/semana, por via intravenosa
 se 0,3-0,5 g/dl → manter a dose em uso
 se > 0,5 g/dl ou Hb entre 12-13 g/dl → reduzir a dose em 25%-50%, respeitando o limite da dose mínima recomendada, que é de 50 UI/kg/semana, por via subcutânea

3.2 Apresentou ferritina sérica > 800 ng/dl (ou > 1.200 ng/dl em pacientes com doses > 22.500 UI/ semana de alfaepoetina) ou saturação de transferrina > 50%?
 não → Dispensar
 sim → Suspender temporariamente o tratamento com sacarato de hidróxido de ferro III

3.3 Apresentou hemoglobina > 13 g/dl?
 não → Dispensar
 sim → Suspender temporariamente o tratamento com alfaepoetina

- 3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.5
- 3.5 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

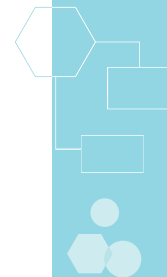
TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: reações no local da injeção (como queimação e dor), tontura, sonolência, febre, cefaleia, artralgia, mialgia, fraqueza, gosto metálico, náuseas, vômitos, alteração na pressão arterial, visão dupla, formigamentos, distúrbios gastrointestinais

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

* **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Sacarato de Hidróxido de Ferro III

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANEMIA NA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA**.

1 DOENÇA

- A anemia ocorre quando há menos células vermelhas no sangue do que o normal. Em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC), é uma importante complicação. A anemia leva a uma piora da qualidade de vida, devendo ser acompanhada de forma cuidadosa.
- A anemia pode ser causada pela deficiência de eritropoetina, substância responsável pelo estímulo da produção das células vermelhas do sangue. Outras causas incluem diálise inadequada, infecções, inflamações, tumores.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da doença com a correção da anemia, reduz as doses necessárias de alfaepoetina, além de melhorar o desempenho físico e a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as ampolas na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeção intravenosa, em ambiente hospitalar ou em clínica de diálise.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

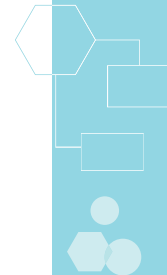
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como reações no local da injeção (como queimação e dor), tontura, gosto metálico, náuseas, vômitos, alteração na pressão arterial, visão dupla, formigamentos, distúrbios gastrointestinais.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: hemoglobina, ferritina e saturação da transferrina a cada mês enquanto os valores não estiverem adequados; após, hemoglobina a cada mês; ferritina e saturação da transferrina a cada 3 meses.



8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Angioedema

Portaria SAS/MS nº 109, de 23 de abril de 2010. (Republicada em 23.04.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Em revisão nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, usando-se a estratégia de busca *“angioedema, hereditary”[Mesh] AND “drug therapy”[Mesh]* e restringindo-se a ensaios clínicos, metanálises e ensaios clínicos randomizados, foram revisados e incluídos neste protocolo todos os artigos identificados.

Adicionalmente, foi realizada revisão no Medline/Pubmed sobre a eficácia e a segurança do uso de agentes antifibrinolíticos no tratamento do angioedema hereditário. A estratégia de busca utilizada foi *“angioedema, hereditary”[Mesh] AND “antifibrinolytics agents”[Mesh]*, restringindo-se a ensaios clínicos, metanálises e ensaios clínicos randomizados. Todos os artigos identificados foram revisados, sendo incluídos aqueles que versavam sobre angioedema e sua terapia com danazol.

As bibliografias dos artigos incluídos também foram revisadas, e artigos não indexados também foram incluídos. Outras fontes consultadas foram livros-texto e o *UpToDate*, versão 17.3.

2 INTRODUÇÃO

Angioedema hereditário (AEH) é uma doença genética causada pela atividade deficiente do inibidor da C1 esterase (C1-INH), molécula natural inibidora de calicreína, de bradicinina e de outras serases do plasma. É classificado como uma imunodeficiência primária do sistema complemento, com herança autossômica dominante e expressividade variável; o gene responsável está localizado no cromossomo 11¹⁻¹⁰. História familiar positiva fortalece a suspeita diagnóstica, mas sua ausência não exclui o diagnóstico. Não há estudos de prevalência de AEH no Brasil. Estima-se que 1:10.000-50.000 indivíduos sejam afetados pela doença⁷.

AEH manifesta-se com o surgimento de edema não pruriginoso, não doloroso e não eritematoso em qualquer parte do corpo, principalmente na face e nas extremidades^{1,2}, e afeta os sistemas respiratório e gastrointestinal, podendo desencadear edema de glote e/ou cólicas abdominais respectivamente. O comprometimento da respiração pode resultar em asfixia e, se não tratado, pode ser responsável pelo óbito em cerca de 25% dos pacientes. Ainda, as cólicas abdominais podem ser interpretadas como abdômen agudo e muitos pacientes acabam sendo submetidos a laparotomia exploradora desnecessariamente. As crises podem ser espontâneas ou desencadeadas por ansiedade, estresse, pequenos traumas, cirurgias, tratamentos dentários, menstruação ou gravidez¹⁻⁴.

A suspeita de AEH deve ser considerada em pacientes com crises repetidas de angioedema e de dor abdominal sem quadros de urticária⁶. AEH pode ser classificado em tipo 1 (defeitos quantitativos do C1-INH), tipo 2 (defeitos funcionais do C1-INH) e tipo 3 (C1-INH é normal, mas se relaciona, em um terço dos casos, com deficiência de fator XII)¹¹. A forma mais comum é a tipo 1, ocorrendo em 85% dos casos, com níveis plasmáticos de C1-INH usualmente reduzidos em 5% - 30% do normal. Alguns pacientes, entretanto, podem apresentar níveis entre 30% - 50%. No tipo 2, o C1-INH permanece com níveis séricos normais ou mesmo elevados, sendo diagnosticado mediante demonstração de que sua atividade está abaixo de 50% do normal¹¹.

Angioedema adquirido (AEA) ocorre por redução de C1-INH resultante de sua clivagem por autoanticorpos ou por uma anormalidade estrutural de C1-INH, levando à ligação com a albumina, formando complexos inativos e favorecendo o consumo excessivo desta serinoprotease^{4,8}. O diagnóstico diferencial entre AEH e AEA pode ser feito através da dosagem da fração C1q do complemento, a qual se encontra

Consultores: Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Anete Sevciovic Grumach, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

reduzida no AEA. Neste caso, devem ser investigadas doenças de base, como as linfoproliferativas. O tratamento de AEA envolve o tratamento da doença de base; entretanto, quando o paciente apresentar episódios muito frequentes ou graves de angioedema, danazol pode ser indicado.

AEH pode ser distinguido clinicamente de outras formas de edema pelas seguintes características: início rápido (minutos a horas), distribuição assimétrica e em áreas não dependentes e envolvimento dos lábios, laringe e intestino. O diagnóstico diferencial deve ser feito com angioedema comum não hereditário (alérgico), linfoedemas, macroqueilia da síndrome de Melkerson-Rosenthal e outros edemas de origem cardíaca e renal¹.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D84.1 Defeito no sistema complemento

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AEH tipos 1 e 2 é obtido pela presença dos seguintes critérios:

- anamnese, exame físico e quadro clínico compatível com AEH;
- constatação laboratorial de ausência ou redução (< 50%) ou de defeito funcional de C1-INH (função <50%), de redução do complemento hemolítico total (CH50) e de diminuição da fração C4 do complemento. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises.

Como C1-INH é normal no AEH tipo 3, o diagnóstico é baseado principalmente em achados de anamnese e exame físico. A história clínica deve ser semelhante à dos AEH tipos 1 e 2, sendo que, em pacientes do sexo feminino, é comum o relato de utilização de anticoncepcionais hormonais. Para confirmação do diagnóstico, os casos suspeitos podem ser avaliados e acompanhados em serviço especializado de Imunologia.

O diagnóstico de AEA, por sua vez, é baseado em achados clínicos semelhantes àqueles encontrados no AEH, embora história familiar positiva não seja frequente. Do ponto de vista laboratorial, também deve ser constatada a ausência ou redução (< 50%) de C1-INH, redução do complemento hemolítico total (CH50) e diminuição da fração C4 do complemento. Deve-se ressaltar que C4 e CH50 podem encontrar-se normais fora das crises.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem diagnóstico confirmado de AEH tipos 1, 2 ou 3, conforme critérios especificados no item Diagnóstico, e ocorrência de mais de um episódio de angioedema em menos de 3 meses, bem como pacientes com AEA que apresentarem episódios muito frequentes ou graves e que também poderão ser tratados com danazol.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- mulheres com sangramento genital de origem desconhecida;
- disfunção grave hepática, renal ou cardíaca, pois o uso de danazol pode causar ou agravar uma disfunção hepática, ocasionar hepatoma ou hepatocarcinoma e agravar a hipertensão arterial;
- gravidez ou amamentação, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos androgênicos no sexo feminino;
- porfiria;
- hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento;
- neoplasia de próstata.

Caso o médico responsável opte pela liberação do uso de danazol em alguma das situações acima mesmo considerando o alto risco associado, o paciente deverá ser informado dos possíveis efeitos adversos, e o médico deverá encaminhar laudo justificando a prescrição.

7 CASOS ESPECIAIS

Os pacientes com AEH ou AEA expostos a situações que possam desencadear um evento grave, tais como manipulação da cavidade bucal para cirurgia odontológica ou manobras endoscópicas, devem utilizar

danazol com intuito profilático, conforme orientação constante do item Esquema de Administração¹²⁻²³.

8 TRATAMENTO

O tratamento do AEH pode ser subdividido em:

- tratamento das crises;
- profilaxia a longo prazo das crises;
- profilaxia a curto prazo das crises.

Por ser uma doença genética, também está indicada realização de aconselhamento genético por médico geneticista.

O tratamento das crises é predominantemente hospitalar, não sendo, portanto, alvo deste PCDT. O tratamento, neste caso, não inclui o uso de danazol^{7,9,18}. Se houver risco de asfixia, pode-se utilizar plasma fresco.

Já foram usados na profilaxia das crises andrógenos atenuados e agentes antifibrinolíticos: ácido épsilon aminocaproico (inibidor da plasmina) e ácido tranexâmico (inibidor da ativação do plasminogênio), com maior eficácia dos andrógenos⁷⁻¹⁸.

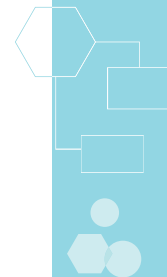
Entre os andrógenos atenuados, danazol é o T mais utilizado, pelo nível de evidência. Ensaio clínico duplo-cego com 9 pacientes comparou 93 cursos de 28 dias de danazol com placebo em pacientes com AEH. As crises ocorreram em 93,6% dos cursos com placebo contra 2,2% de danazol ($P < 0,001$). Análise do efeito de danazol demonstrou que as crises ocorreram mais tardiamente nos pacientes durante um curso de placebo precedido de um curso de danazol (média de 14 dias contra 9 dias se precedido de placebo: $P < 0,05$). Não houve diferença de efeitos adversos nos dois grupos (cursos)¹⁶. Considerando a magnitude do efeito nesse ensaio clínico, danazol continua sendo o medicamento de primeira escolha para a prevenção de novas crises. As contraindicações para seu uso são:

- gravidez;
- amamentação;
- insuficiência renal, hepática ou cardíaca;
- neoplasia de próstata.

Nos casos acima, o médico responsável pelo paciente deve ponderar os riscos e benefícios de seu uso.

O paciente deve ser monitorizado pela possibilidade de desenvolver adenoma hepático e hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral) após o uso prolongado deste fármaco²³. É controversa a associação entre uso de danazol e risco aumentado de aterosclerose^{24,25,26}. Estudos de acompanhamento de longo prazo de pacientes utilizando danazol demonstraram que o benefício da prevenção de crises é maior em casos mais graves e que a monitorização de efeitos adversos deve ser mandatória^{14,15}. Farkas e cols.²⁷, em um estudo longitudinal e retrospectivo, avaliaram 92 pacientes com AEH, sendo 46 em uso de danazol (dose diária de manutenção: 33-200 mg/dia) e 46 sem tratamento, por um período mínimo de 4 anos, não sendo encontradas, entre os dois grupos, diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros de função e de ultrassonografia hepática. Os autores sugerem que o desenvolvimento de tumores hepáticos relacionados ao uso de danazol está associado a doses diárias mais elevadas (400-800 mg), à falta de monitorização dos pacientes e ao maior tempo de uso (neste caso, independentemente da dose), e chamam a atenção para a necessidade de definição da menor dose clinicamente eficaz.

Dada a raridade da situação clínica, os estudos com outros medicamentos além do danazol, inclusive inibidores da plasmina e da ativação do plasminogênio, são metodologicamente limitados²⁸. A busca realizada não encontrou ensaios clínicos randomizados contra placebo (ou contra danazol) envolvendo o ácido épsilon aminocaproico. Em relação ao ácido tranexâmico, foi localizado um único ensaio clínico contra placebo, do tipo cruzado e duplo-cego, envolvendo este medicamento. Tal estudo incluiu 5 pacientes, com efeito positivo em 3 deles²⁹. Assim, danazol permanece como o medicamento melhor estudado nesta condição clínica e, por isso, recomendado neste protocolo como agente profilático das crises de AEH.



8.1 FÁRMACO

Danazol: cápsula de 50, 100 e 200 mg

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Danazol: 200 mg, por via oral, divididos em 2 administrações diárias, durante o primeiro mês. Após, a dose deve ser ajustada conforme resposta clínica e laboratorial (ver Monitorização).

Se o paciente com AEH for exposto à situação potencialmente desencadeadora de crise, danazol deve ser administrado nas 2 semanas que antecedem o procedimento, com o dobro da dose utilizada para controle clínico.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIO DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser mantido continuamente. A menor dose deve ser estabelecida para o controle dos sintomas clínicos e minimização dos efeitos adversos. Na presença de tumores hepáticos, o tratamento deve ser interrompido.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução do número e/ou da gravidade das manifestações de angioedema

9 MONITORIZAÇÃO

Após o primeiro mês de tratamento, deve-se avaliar a resposta clínica (ausência de evento agudo) e laboratorial (atividade de C1-INH em aproximadamente 50% do valor normal e C4 dentro dos valores normais). Se o resultado inicial for satisfatório, deve-se reduzir a dose de danazol para a menor dose capaz de controlar os sintomas clínicos. Se o resultado for insatisfatório, a dose diária pode ser aumentada até o máximo de 600 mg.

Efeitos androgênicos, como mudança de voz, acne, aumento de pelos, irregularidade menstrual, acúmulo de gordura, entre outros, devem ser acompanhados.

Em relação aos efeitos adversos, devem ser avaliados hematócrito, hemoglobina, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, colesterol total e frações, triglicerídios e realizado exame qualitativo de urina a cada 6 meses. Sugere-se ultrassonografia abdominal anual para visualização hepática, devido ao risco de desenvolvimento de tumor hepático.

Em pacientes que estiverem fazendo uso de danazol e carbamazepina, podem ocorrer significativos aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade. Deve-se evitar o uso de inibidores da angiotensina e estrogênios, por serem potencialmente desencadeadores de crises.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes devem ser diagnosticados em serviços especializados em Imunologia ou Genética. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Pathogenesis and clinical manifestations of hereditary angioedema [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2008 [cited 2010 May 7]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~khRaD40Nj4I03q>.
2. Morgan BP, Harris CL. Complement therapeutics: history and current progress. Mol Immunol. 2003;40 (24):159-70.
3. Davis AE 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. Transfus Apher Sci. 2003;29(3):195-203.
4. Markovic SN, Inwards DJ, Frigas EA, Phyllyk RP. Acquired C1 esterase inhibitor deficiency. Ann Int Med. 2000;132(2):144-50.

5. Binkley K, Davis AE 3rd. Estrogen-dependent inherited angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):215-9.
6. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary Angioedema. *Arch Intern Med.* 2001;161(20): 2417-29.
7. Bork Konrad, Hardt J, Schicketanz KH, Ressel N. Clinical studies of sudden upper airway obstruction in patients with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. *Arch Intern Med.* 2003;163(10):1229-35.
8. Kirschfink M, Grumach AS. Deficiências de complemento. In: Grumach AS, editor. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência.* Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p. 497-514.
9. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(4):274-81.
10. Gompels MM, Lock RJ, Unsworth DJ, Johnston SL, Archer CB, Davies SV. Misdiagnosis of hereditary angio-oedema type 1 and type 2. *Br J Dermatol.* 2003;148(4):719-23.
11. Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Diagnosis of hereditary and acquired angioedema (C1inhibitor disorders) [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2008 [cited 2010 May 7]. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~M/MMOIbeyJEbZ7&selectedTitle=1~150&source=search_result.
12. Craig TJ. Appraisal of danazol prophylaxis for hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2008;29(3):225-31. Epub 2008 Apr 2.
13. Zuraw BL. Diagnosis and management of hereditary angioedema: an American approach. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):239-45.
14. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153-61.
15. Zuraw BL. Hereditary angiodema: a current state-of-the-art review, IV: short- and long-term treatment of hereditary angioedema: out with the old and in with the new? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S13-8.
16. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S19-22.
17. Farkas H, Harmat G, Füst G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatric Allergy Immunol.* 2002;13(3):153-61.
18. Fay A, Abinun M. Current management of hereditary angio-oedema (C'1 esterase inhibitor deficiency). *J Clin Pathol.* 2002;55(4):266-70.
19. Cicardi M, Zingale L. How do we treat patients with hereditary angioedema. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):221-7.
20. Bowen T, Hebert J, Ritchie B, Burnham J, MacSwawwn M, Warrington R, et al. Management of hereditary angioedema: a Canadian approach. *Transfus Apher Sci.* 2003;29(3):205-14.
21. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angiodema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Eng J Med.* 1976;295(26):1444-8.
22. Micromedex. DrugDex system [CD-ROM]. Greenwood Village (CO): Micromedex; 2007.
23. Wolters Kluwer Health. Drug Facts and Comparisons [CD-ROM]. St. Louis (MO): Wolters Kluwer Health; 2007.
24. Széplaki G, Varga L, Valentin S, Kleiber M, Karádi I, Romics L, et al. Adverse effects of danazol prophylaxis on the lipid profiles of patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(4):864-9.
25. Szegedi R, Széplaki G, Varga L, Prohászka Z, Széplaki Z, Karádi I, et al. Long-term danazol prophylaxis does not lead to increased carotid intima-media thickness in hereditary angioedema patients. *Atherosclerosis.* 2008;198(1):184-91. Epub 2007 Oct 30.
26. Birjmohun RS, Kees Hovingh G, Stroes ES, Hofstra JJ, Dallinga-Thie GM, meijers JC, et al. Effects of short-term and long-term danazol treatment on lipoproteins, coagulation, and progression of atherosclerosis: two clinical trials in healthy volunteers and patients with hereditary angioedema. *Clin Ther.* 2008;30(12):2314-23.
27. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema: a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(4):419-26. Epub 2009 Dec 19.

28. Atkinson JP, Cicardi M, Sheffer AL. Prevention of attacks in hereditary angiodema [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 7]. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~q4q8ma_EQaw_FP.
29. Blohmé G. Treatment of hereditary angioneurotic oedema with tranexamic acid. A random double-blind cross-over study. *Acta Med Scand.* 1972;192(4):293-8.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Danazol

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **danazol**, indicado para o tratamento de **angioedema**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a seguinte melhora:

- redução do número e/ou gravidade das manifestações do angioedema.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno; portanto, seu uso durante a amamentação não está indicado;
- efeitos adversos já relatados – náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao medicamento;
- o risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem.

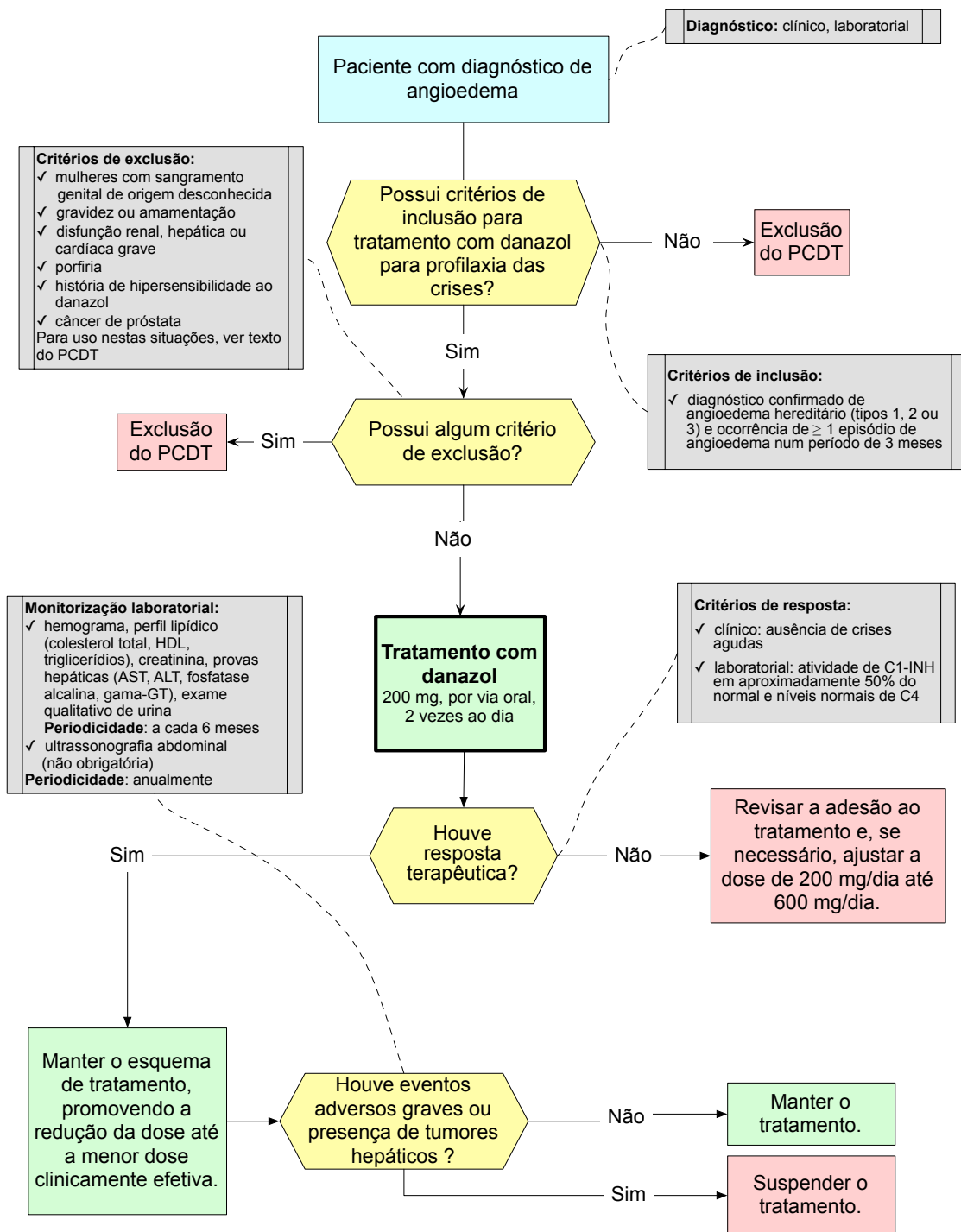
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

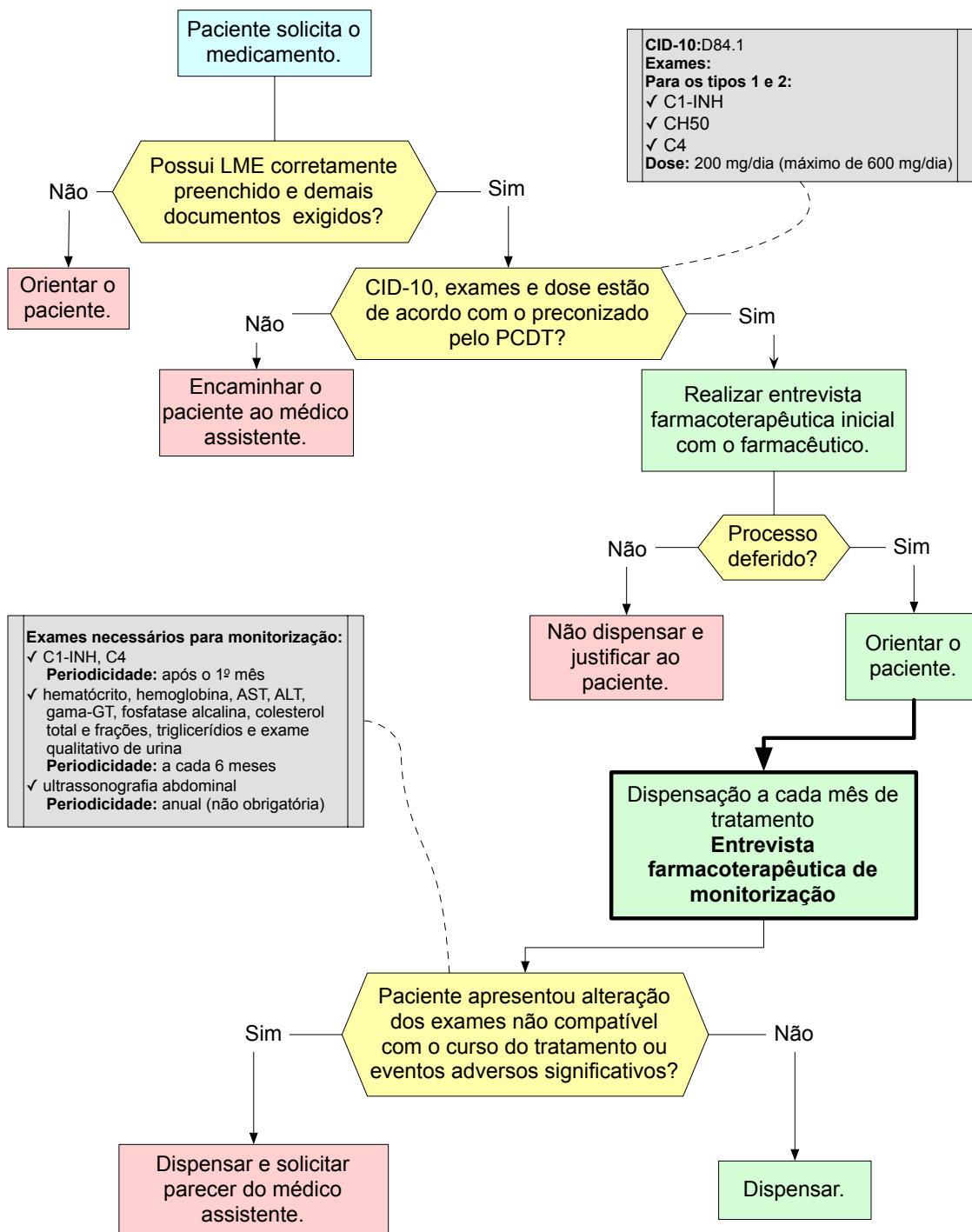
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Fluxograma de Tratamento Angioedema



Fluxograma de Dispensação de Danazol Angioedema



Ficha Farmacoterapêutica

Angioedema

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.2 Está grávida ou amamentando? ☐ não ☐ sim → critério de exclusão para uso de danazol

2.3 Se mulher, encontra-se em idade reprodutiva? ☐ não ☐ sim → encaminhar ao ginecologista para uso de método anticonceptivo adequado

2.4 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

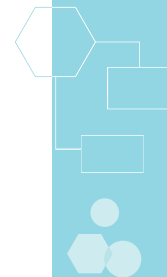
Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* O uso de danazol e carbamazepina pode causar significativos aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade. Deve-se evitar o uso de inibidores da angiotensina e de estrogênios, por serem potencialmente desencadeadores de crises.

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	1º mês	6º mês	12º mês
Previsão de data				
Data				
C1-INH				
C4				
Hematócrito				
Hemoglobina				
ALT				
AST				
Gama-GT				
Fosfatase alcalina				
Colesterol total				
HDL				
LDL				
Triglicerídeos				
EQU				
pH				
Densidade				
Glicose				
Bilirrubinas				
Corpos cetônicos				
Proteínas				
Urobilinogênio				
Nitritos				
Esterease leucocitária				
Leucócitos				
Hemácias				
Glicose				
Observação				

- 3.1 Encontra-se C1-INH em aproximadamente 50% do valor normal e C4 dentro dos valores normais?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (aumentar a dose conforme estabelecido no PCDT)
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (reduzir a dose conforme estabelecido no PCDT)
- 3.2 Realizou ultrassonografia abdominal anual?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (se resultado alterado)
- 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.4



3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, edema, alterações do paladar, hipertensão, falta de ar, hirsutismo, acne, mudança de voz, irregularidade menstrual

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

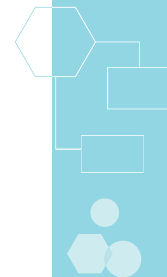


TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Danazol

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANGIOEDEMA**.

1 DOENÇA

- É uma doença genética que causa inchaço principalmente no rosto, nas mãos e nos pés. Pode levar ao inchaço das vias respiratórias e do aparelho gastrointestinal com o aparecimento de edema de glote (fechamento da garganta) e cólicas na barriga.
- Se não tratada, a doença pode causar morte.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora suas manifestações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve as cápsulas na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir), com um copo de água. Procure tomar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, aparecimento de espinhas, crescimento de pelos, engrossamento da voz.
- Se os sintomas forem muito intensos, como dor de cabeça forte, problemas de visão, náuseas e vômitos, comunique-se imediatamente com o médico.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 PARA MULHERES EM IDADE FÉRTIL

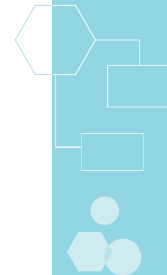
- O danazol não pode ser usado durante a gravidez, pois há risco de que o bebê nasça com problemas físicos e/ou mentais. Portanto, é muito importante que a gravidez seja evitada nesse momento. Antes do início do tratamento, procure o ginecologista para o uso correto de métodos contraceptivos.
- Antes de começar o tratamento, faça o teste de gravidez.

7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.



9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: C1-INH e C4 ao final do primeiro mês e a cada 6 meses; hematócrito, hemoglobina, AST, ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios e EQU a cada 6 meses; ultrassonografia abdominal a cada 12 meses

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha

Portaria SAS/MS nº 227, de 10 de maio de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados do Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 22 de fevereiro de 2010. Na base de dados Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia “*Red-Cell Aplasia, Pure*”[Mesh] AND “*Therapeutics*”[Mesh], sem limite de data e restrita a estudos em humanos. A busca resultou em 149 artigos, não tendo sido encontrado ensaio clínico randomizado. Os artigos identificados como relatos de casos foram excluídos. A maioria das recomendações deste protocolo deriva de estudos observacionais e recomendações de especialistas. Na base de dados Embase, foi repetida a busca acima e não foram encontrados estudos relevantes que não resultassem da busca efetuada no Medline/Pubmed. Na biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema.

Também foram consultados livros-texto de Hematologia e o *UpToDate*, versão 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

2 INTRODUÇÃO

Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha (APASV) é uma síndrome clínica rara, caracterizada por anemia grave, hipoproliferativa (com reticulocitopenia importante) e marcada diminuição ou até inexistência de eritroblastos na medula óssea, com presença normal de precursores das outras séries celulares¹⁻³. APASV pode ocorrer como doença primária (também chamada de idiopática) ou secundária a diversas outras doenças. Dentre as causas secundárias destacam-se doenças autoimunes, neoplasias, linfoproliferações, infecções virais após transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico ABO incompatível e uso de medicamentos^{1,2} (Tabela 1).

APASV pode se manifestar de maneira aguda e autolimitada, frequentemente observada em crianças, e de maneira crônica, mais comum em adultos². Estudos observacionais apontam uma sobrevida média superior a 10 anos para os casos de APASV idiopática, podendo ser significativamente menor em pacientes com doença secundária, conforme a patologia de base^{1,3}. Não foram localizados estudos de prevalência de APASV.

Postula-se que um mecanismo envolvendo autoimunidade (autoanticorpos da classe IgG) e ativação de linfócitos T citotóxicos e *natural killers* esteja implicado no desenvolvimento da aplasia, com destruição dos precursores eritroides ainda na medula óssea^{1,2}.

Consultores: Carolina da Fonte Pithan, Marcelo Capra, Rafael Selbach Scheffel, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Tabela 1 - Causas Secundárias de Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha^{1,2}

Medicamentos
Fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, sulfametoxazol-trimetoprim, zidovudina, cloranfenicol, linezolida, dapsona, penicilina, rifampicina, lamivudina, clorpropamida, estimulantes da eritropoese, micofenolato de mofetila, azatioprina, tacrolimo, fludarabina, cladribina, alopurinol e metildopa
Infecções
Parvovírus B19, HIV, hepatites virais
Causas autoimunes
Anemia hemolítica autoimune, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, transplante de medula óssea ABO incompatível
Neoplasias linfoides
Leucemia linfocítica crônica, leucemia de grandes linfócitos granulares, doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo
Neoplasias mieloides
Leucemia mieloide crônica, metaplasia mieloide agnogênica com mielofibrose, pródromo de síndrome mielodisplásica
Outras causas
Timoma, gestação

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D60.0 Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As manifestações clínicas da doença decorrem da anemia ou da doença de base causadora, quando presente. Como a anemia tem início insidioso, é comum que os pacientes tenham sintomatologia leve ou ausente por ocasião do diagnóstico.

Para investigação das causas secundárias de APASV deve-se pesquisar, à anamnese, o uso de medicamentos, exposição a fármacos e infecções. Ao exame físico, devem ser investigados sinais clínicos indicativos de alguma doença de base.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial baseia-se na presença de todos os achados abaixo¹⁻³:

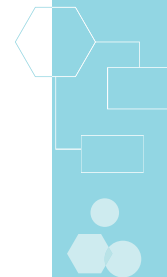
- anemia normocítica e normocrômica, com série vermelha com morfologia normal na periferia;
- reticulocitopenia importante (reticulócitos < 10.000/ml);
- contagens normais de plaquetas e leucócitos;
- medula óssea com megacariopoese, linfopoese e mielopoese normais com ausência ou redução significativa de precursores eritroides.

Para a investigação e exclusão de causas secundárias de APASV, os seguintes exames iniciais devem ser solicitados:

- hemograma completo, com análise de esfregaço periférico e contagem de reticulócitos;
- tomografia computadorizada de tórax para investigação de timoma;
- anti-HIV e anti-HCV;
- biópsia e aspirado de medula óssea;
- anticorpo antinuclear.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de APASV idiopática que não entrem em remissão em 1 mês e os com APASV secundária que não tenham respondido ao tratamento da doença de base ou após suspensão, por 1 mês, do medicamento responsável pela anemia.



6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos propostos.

7 CASOS ESPECIAIS

7.1 PACIENTES COM TIMOMA – IMUNOSUPRESSORES

Em pacientes com diagnóstico de timoma, a incidência de desenvolvimento de APASV é de 5%. Atualmente, recomenda-se a realização de timectomia nestes casos, com taxas de resposta referidas na literatura de 25%-30%³. Alguns trabalhos mais recentes mostraram que somente timectomia não é suficiente para o tratamento, sendo necessário o uso de medicamentos imunossupressores^{4,5}. Um estudo com 41 pacientes com timoma e APASV sugeriu que a resposta a esquemas terapêuticos contendo ciclosporina seria maior e mais sustentada⁴. Apesar da limitação dos estudos, recomenda-se o uso de medicamentos imunossupressores nestes casos.

7.2 PACIENTES COM INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19

Alguns estudos com pacientes portadores de infecção crônica pelo parvovírus B19 estabelecida (presença de um pequeno número de proeritroblastos vacuolados gigantes à biópsia de medula; presença de anticorpos anti-B19 IgM no soro ou detecção do DNA viral no soro por técnicas de biologia molecular) sugerem a utilização de imunoglobulina intravenosa nos casos de anemia importante e infecção crônica em pacientes imunossuprimidos, aparentemente com boas taxas de remissão, porém com muitas recidivas⁶⁻⁸. Os estudos são todos observacionais (séries de casos e relatos de caso). Pela gravidade desta condição clínica, sugere-se o uso deste medicamento, apesar da frágil evidência encontrada na literatura.

7.3 PACIENTES COM APASV SECUNDÁRIA AO USO DE ALFAEPOETINA HUMANA

Os pacientes que desenvolvem APASV secundária ao uso de alfaepoetina humana devem ter seu atendimento inicial centrado na suspensão do medicamento. Como o mecanismo de desenvolvimento desta complicação é a formação de anticorpos, está indicado o uso de imunossupressores neste cenário clínico. Recentemente, um peptídeo agonista do receptor da eritropoetina foi utilizado em 14 pacientes com insuficiência renal crônica e APASV, com diminuição da necessidade de transfusões e melhora dos níveis de hemoglobina⁹. Por não haver estudos com maior número de pacientes e com delineamentos mais rigorosos, este medicamento precisa ter sua utilidade comprovada, não podendo ainda ser recomendado na prática médica.

8 TRATAMENTO

O tratamento de APASV varia conforme a etiologia estabelecida da doença. Durante a avaliação inicial do paciente, um suporte transfusional adequado deverá ser oferecido de acordo com os sintomas secundários à anemia. Nos casos de APASV secundária a outras doenças e medicamentos, o tratamento primário será dirigido à doença de base e à suspensão dos possíveis fármacos relacionados ao desenvolvimento da aplasia.

Em cerca de 10%-12% dos casos de APASV idiopática pode ocorrer remissão espontânea da doença em curto espaço de tempo, recomendando-se aguardar pelo menos 1 mês antes de iniciar tratamento imunossupressor específico³.

Nos pacientes em que não houver melhora com o tratamento da doença de base, a APASV deve ser tratada como uma doença imunológica, sendo então recomendados medicamentos imunossupressores, para os quais já foram propostos diversos esquemas terapêuticos. Uma abordagem sugerida é o uso inicial de prednisona, seguido de adição de ciclofosfamida. Nos pacientes resistentes a estes dois medicamentos, pode ser utilizada ciclosporina^{1,3}.

As respostas a todos os medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da APASV são semelhantes e não existem estudos que permitam a comparação entre eles. Portanto, a seleção é baseada nos perfis dos efeitos adversos.



Para os pacientes com infecção crônica pelo parvovírus B19 e em imunossupressão, recomenda-se o uso de imunoglobulina intravenosa (ver Casos Especiais).

Prednisona

Prednisona foi o primeiro medicamento a ser utilizado para o tratamento de APASV e permanece como primeira escolha¹⁻³. Em uma série avaliada por Clark e cols.¹⁰, em 1984, 10 dos 27 (37%) pacientes responderam ao tratamento, com um período médio de resposta de 2,5 semanas. Outro estudo retrospectivo com 25 pacientes mostrou taxas semelhantes de resposta com estes medicamentos (36%); as taxas descritas na literatura variam de 30%-62%³. A taxa de remissão dos 185 pacientes que usaram corticosteroides, em um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês, foi de 60%¹¹.

Apesar da boa resposta, uma das limitações ao uso desta classe de medicamentos é a alta taxa de recidiva: até 80% quando a dose é diminuída nos 2 primeiros anos de tratamento^{3,10}. Uma outra limitação é o grande índice de morbidade decorrente do uso crônico, como miopatia, infecções, hiperglicemia e osteoporose³. No mesmo estudo de Clark e cols.¹⁰, os pacientes com recidiva que voltaram a receber corticosteroides apresentaram novamente boa taxa de resposta (10/13, 77%). É recomendado que o fármaco iniciado seja retirado gradualmente, em uma tentativa de diminuir a incidência de recidiva até que seja atingida a dose mínima necessária para manter o paciente em remissão.

Ciclofosfamida

Ciclofosfamida é um agente alquilante que pode ser utilizado no tratamento de APASV isoladamente ou em associação a corticosteroides nos casos em que a resposta a eles não for adequada¹. O uso deste medicamento isoladamente tem taxas de resposta descritas na literatura entre 7%-20%, enquanto combinado com corticosteroides pode atingir 40%-60%, sendo esta a forma recomendada atualmente². O tempo médio para resposta é de 11-12 semanas. Atingida a resposta adequada, o tratamento com corticosteroides deve ser diminuído e o tratamento com ciclofosfamida deve ser reduzido até sua suspensão após a normalização do hematócrito³.

A remissão obtida com esquemas contendo ciclofosfamida parece ser maior quando comparada com esquemas que utilizam somente corticosteroides ou mesmo ciclosporina³. Porém cabe salientar que o uso crônico de agentes alquilantes pode trazer complicações importantes, como neoplasias secundárias e infertilidade relacionadas à dose cumulativa e ao tempo de tratamento. Em razão destes efeitos adversos graves, não é recomendado o uso de ciclofosfamida por mais de 6 meses.

Ciclosporina

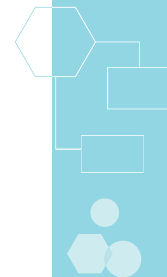
Estudos que avaliaram a utilização de ciclosporina no tratamento de APASV mostraram taxas de resposta entre 65%-87%³. Em um estudo com 150 pacientes, dos quais 38 receberam ciclosporina, a taxa de resposta foi de 82%, sendo de 87% nos com APASV primária e de 73% nos com causas secundárias¹².

Em um estudo retrospectivo proveniente de um registro nacional japonês que incluiu 185 pacientes, tendo 62 deles APASV primária, a taxa de remissão foi de 74% nos que usaram ciclosporina. Os pacientes tratados somente com ciclosporina (n = 23) ficaram livres de transfusão em média 82 dias após o início do tratamento¹¹. Em pacientes que necessitam de tratamento de manutenção, parece haver aumento do tempo livre de recidiva: 103 meses nos pacientes em uso de terapia combinada de ciclosporina com corticosteroides e 33 meses nos pacientes somente em uso de corticosteroides (p < 0,01)¹¹. Apesar destas prováveis vantagens do tratamento com ciclosporina, não foi possível comprovar até o momento sua superioridade em relação aos corticosteroides em termos de sobrevida geral³.

Quando utilizada, a ciclosporina deve ser mantida por até 3 meses caso ocorra resposta clínica adequada. Sua retirada deve ser gradual, a exemplo dos corticosteroides, uma vez que a recidiva da doença é comum quando o fármaco é suspenso abruptamente^{3,11}. Cabe ressaltar que a terapia com ciclosporina não é isenta de complicações, e a nefrotoxicidade pode representar uma limitação importante do tratamento.

8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg



- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml
- Imunoglobulina humana: frasco-ampola de 0,5; 1,0; 2,5, 3,0; 5,0 e 6,0 g

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Prednisona: são preconizados 60 mg por dia em doses divididas. O medicamento deve ter sua dose diminuída gradativamente depois de alcançada resposta clínica.
- Ciclofosfamida: a dose inicial deve ser de 2 a 3 mg/kg dia. Outro esquema proposto é iniciar com 50 mg/dia, por via oral, e aumentar 50 mg semanalmente ou a cada 2 semanas, até uma dose máxima de 150 mg por dia, de acordo com a contagem de plaquetas e leucócitos. Atingida resposta clínica adequada, a dose deve ser gradualmente reduzida em 3 meses.
- Ciclosporina: não há consenso na literatura sobre a melhor dose a ser utilizada. Um esquema proposto é o uso de 12 mg/kg/dia, divididos em 2 administrações diárias¹. Alguns estudos demonstraram que doses menores podem ser adequadas e, por isso, preconiza-se que seja utilizada a dosagem sérica dos níveis de ciclosporina como monitorização da dose ideal a ser empregada³.
- Imunoglobulina humana: pela natureza da evidência disponível para este medicamento, diversos esquemas terapêuticos já foram descritos, inexistindo um esquema terapêutico padrão. O esquema pode variar de 400 mg/kg por 5 dias até 1.000 mg/kg por 3 dias.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento varia conforme o medicamento utilizado, idealmente até a remissão da doença. Pacientes com recidivas frequentes podem necessitar de tratamento continuado para manter a remissão. Preconiza-se que o tratamento com ciclofosfamida não ultrapasse 6 meses.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Recuperação da anemia com aumento do número de reticulócitos e redução dos sintomas clínicos de anemia
- Redução da necessidade de transfusões

9 MONITORIZAÇÃO

Prednisona

Devem ser dosados glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídios e aferida a pressão arterial antes do início do tratamento. Durante o uso de corticosteroides, o paciente deve ser reavaliado clinicamente no mínimo a cada 3 meses e laboratorialmente no mínimo a cada ano. Os glicocorticoides devem ser usados pelo menor tempo possível, desde que haja resposta clínica adequada.

Ciclofosfamida

Devem ser realizados hemograma e dosagem de plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. Também deve ser realizado controle da função hepática (ALT, AST, GGT e bilirrubinas), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente.

Ciclosporina

Deve ser realizada monitorização dos níveis séricos do fármaco (a serem mantidos entre 100-200 ng/ml), da pressão arterial sistêmica e da função renal (creatinina) antes do início do tratamento e repetida a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver desenvolvimento de hipertensão, a dose deve ser reduzida de 25%-50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser suspenso.

Imunoglobulina humana

Pacientes em uso deste medicamento podem apresentar reações adversas relacionadas à infusão (febre, náusea, vômito), que deve ser suspensa se houver qualquer um destes sintomas. Requer uso cuidadoso em pacientes com condições que possam levar à perda da função renal (idosos,



doença renal prévia, diabetes melito, sepse) por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda. Outra complicação descrita é anemia hemolítica. Para a monitorização destes efeitos adversos, devem ser realizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de efeitos adversos relacionados à infusão e débito urinário.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma recomendação formal quanto ao tempo de acompanhamento pós-tratamento dos pacientes com APASV. Como a recidiva é bastante comum com os esquemas terapêuticos atualmente disponíveis e os níveis de evidência na literatura não são ideais, visto tratar-se de uma doença rara, sugere-se que os pacientes sejam acompanhados em serviço especializado de Hematologia e Hemoterapia por, pelo menos, 5 anos.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes sob suspeita de terem adquirido APASV devem ser encaminhados a serviços especializados em Hematologia para um adequado diagnóstico e inclusão no protocolo de tratamento.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schier SL. Acquired pure red cell aplasia [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 25]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ZbPxAEkDJzkXZ&selectedTitle=1~150>.
- Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N. Diagnosis and management of acquired pure red cell aplasia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):249-59.
- Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol.* 2008;142(4):505-14. Epub 2008 May 28.
- Hirokawa M, Sawada K, Fujishima N, Nakao S, Urabe A, Dan K, et al. Long-term response and outcome following immunosuppressive therapy in thymoma-associated pure red cell aplasia: a nationwide cohort study in Japan by the PRCA collaborative study group. *Haematologica.* 2008;93(1):27-33.
- Thompson CA, Steensma DP. Pure red cell aplasia associated with thymoma: clinical insights from a 50-year single-institution experience. *Br J Haematol.* 2006;135(3):405-7.
- Koduri PR, Kumapley R, Valladares J, Teter C. Chronic pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in AIDS: use of intravenous immunoglobulin – a report of eight patients. *Am J Hematol.* 1999;61(1):16-20.
- Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med.* 1989;321(8):519-23.
- Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med.* 1990;113(12):926-33.
- Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege A, Froissart M, et al. A Peptide-Based Erythropoietin-Receptor Agonist for Pure Red-Cell Aplasia. *N Engl J Med.* 2009;361:1848-55.
- Clark DA, Dessypris EN, Krantz SB. Studies on pure red cell aplasia. XI. Results of immunosuppressive treatment of 37 patients. *Blood.* 1984;63(2):277-86.
- Sawada K, Hirokawa M, Fujishima N, Teramura M, Bessho M, Dan K, et al. Long-term outcome of patients with acquired primary idiopathic pure red cell aplasia receiving cyclosporine A. A nationwide cohort study in Japan for the PRCA Collaborative Study Group. *Haematologica.* 2007;92(8):1021-8. Epub 2007 Jul 20.
- Mamiya S, Itoh T, Miura AB. Acquired pure red cell aplasia in Japan. *Eur J Haematol.* 1997;59(4):199-205.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Ciclofosfamida, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciclofosfamida, ciclosporina e imunoglobulina humana**, indicados para o tratamento de **aplasia pura adquirida crônica da série vermelha**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a seguinte melhora:

- recuperação da anemia com aumento do número de reticulócitos;
- redução dos sintomas clínicos de anemia;
- redução da necessidade de transfusões.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má-formação do feto;
- efeitos adversos da ciclofosfamida – náuseas, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para a medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);
- efeitos adversos da ciclosporina – problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dor de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos da imunoglobulina humana – dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção que incluem dor, coceira e vermelhidão, problemas renais (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

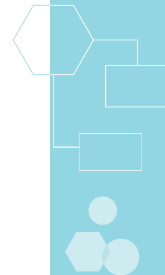
Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ☐ ciclofosfamida
- ☐ ciclosporina
- ☐ imunoglobulina humana

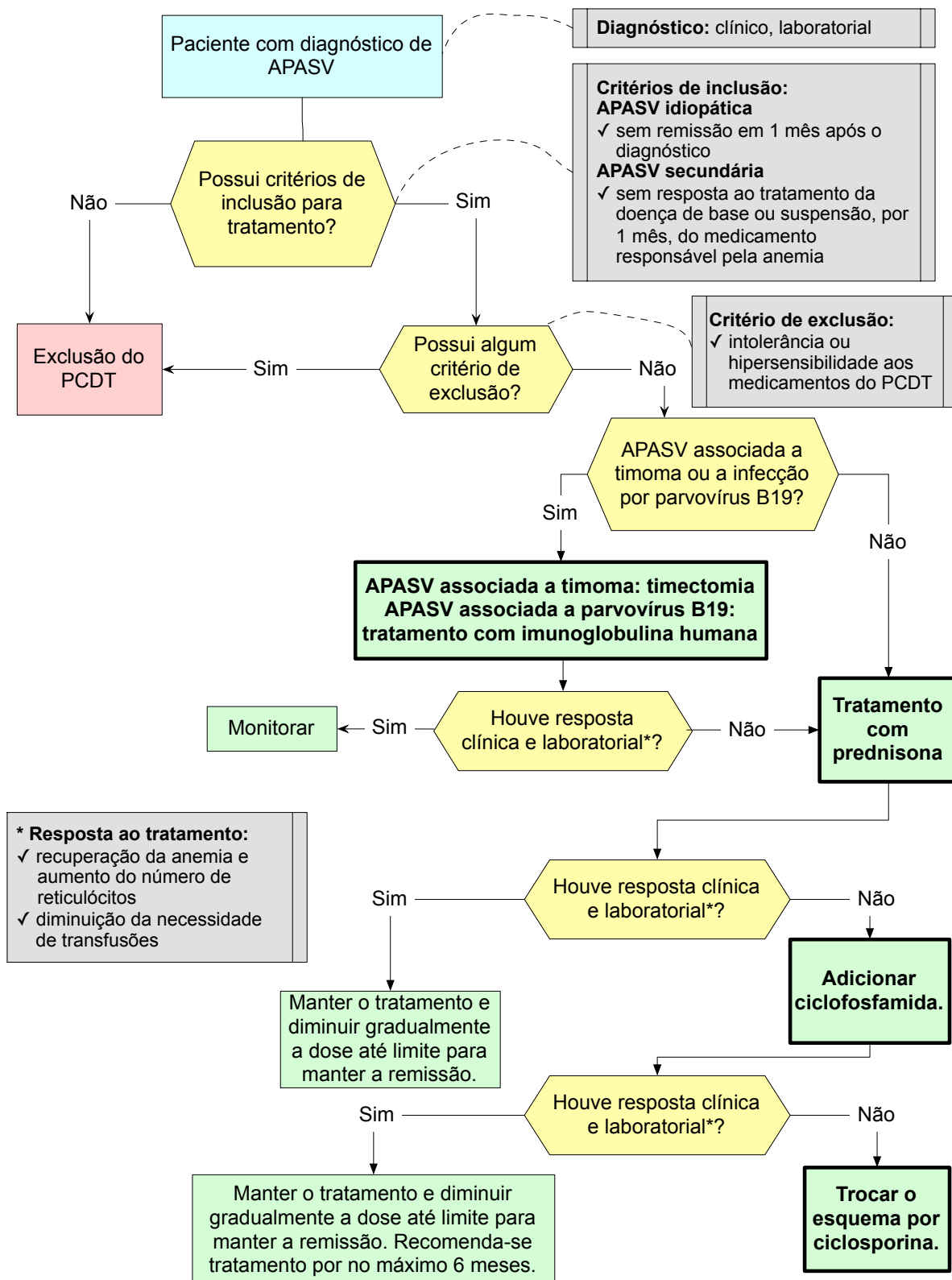


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

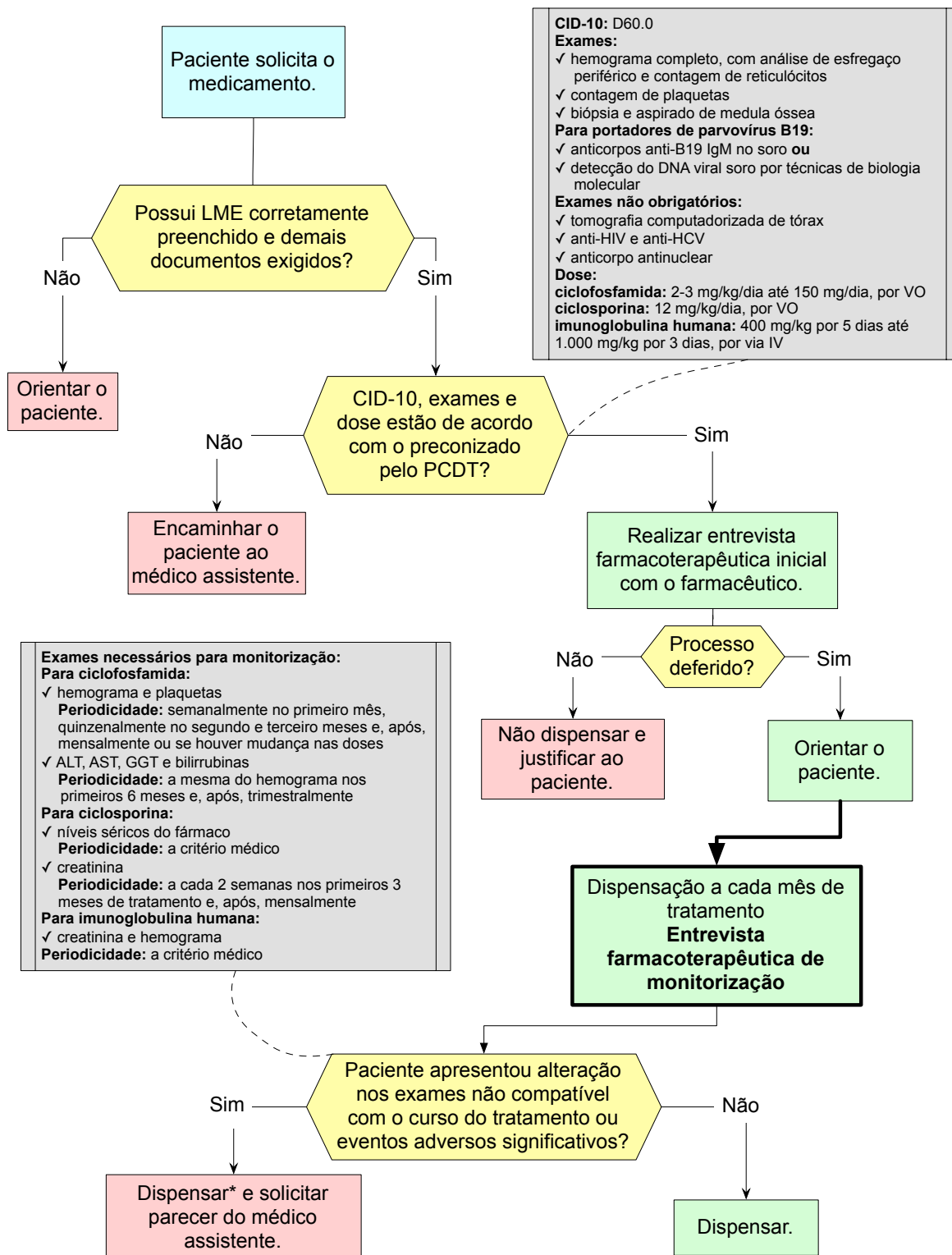
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha (APASV)



Fluxograma de Dispensação de Ciclosporina, Ciclofosfamida e Imunoglobulina Humana Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha (APASV)



*** Observação:** se houver o desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de ciclosporina; persistindo hipertensão após esta redução, o tratamento deve ser suspenso; **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Aplasia Pura Adquirida Crônica da Série Vermelha

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais as causas da aplasia pura adquirida crônica da série vermelha?

- ☐ Idiopática _____
☐ Doença autoimune _____
☐ Neoplasias _____
☐ Linfoproliferações _____
☐ Infecções virais _____
☐ Uso de medicamentos _____
☐ Outras causas _____

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

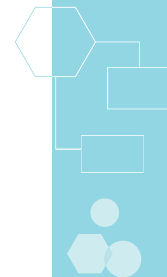
- ☐ não
☐ sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais – Monitorização dos Medicamentos Utilizados*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Reticulócitos							
Plaquetas							
ALT							
AST							
GGT							
Bilirrubinas							
Creatinina							
Ciclosporina sérica							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Reticulócitos						
Plaquetas						
ALT						
AST						
GGT						
Bilirrubinas						
Creatinina						
Ciclosporina sérica						

* Completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** A periodicidade dos exames varia conforme o medicamento.

Para ciclofosfamida

3.1 Houve alteração significativa dos exames de função hepática?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada ou o medicamento descontinuado)

Para ciclosporina (monitorizar pressão arterial e creatinina antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente se encontrar clinicamente estável)

3.2 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25% a 50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado)



3.3 Houve alteração significativa dos níveis de creatinina?

não → Dispensar

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada ou o medicamento descontinuado)

Para inmunoglobulina humana

3.4 Houve alteração significativa dos níveis de creatinina?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada ou o medicamento descontinuado)

Para todos os medicamentos

3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.6

3.6 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

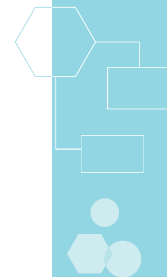
TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Observar as reações adversas já relatadas de acordo com o medicamento utilizado

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Ciclofosfamida, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.
SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **APLASIA PURA ADQUIRIDA CRÔNICA**
DA SÉRIE VERMELHA.

1 DOENÇA

- Aplasia pura adquirida crônica da série vermelha é uma doença na medula óssea na qual ocorre pouca ou nenhuma produção das células vermelhas do sangue, levando a uma anemia grave. Pode ocorrer por várias causas, dentre as quais doenças autoimunes, neoplasias, infecções virais e uso de medicamentos.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, porém melhora a anemia e os sintomas de cansaço, fraqueza, tonturas, entre outros, diminuindo a necessidade de transfusões de sangue.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento na embalagem original.
- A imunoglobulina humana deve ser guardada na geladeira, mas não deve ser congelada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos, drágeas ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome o número exato de cápsulas prescrito pelo médico e procure tomá-las sempre no horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- A imunoglobulina humana deve ser aplicada em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames:
para ciclofosfamida – hemograma e plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no

segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses; ALT, AST, GGT e bilirrubinas no mesmo intervalo do hemograma nos primeiros 6 meses e, após, trimestralmente
para ciclosporina – níveis séricos do fármaco com intervalo a critério médico, creatinina a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente
para imunoglobulina humana – creatinina e hemograma com intervalos a critério médico

8 EM CASO DE DÚVIDA

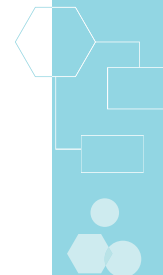
- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
 DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

PARA IMUNOGLOBINA HUMANA:

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
 ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.



Artrite Reativa - Doença de Reiter

Portaria SAS/MS nº 207, de 23 de abril de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed e Embase e livros-texto de Medicina.

A busca na base de dados Medline/Pubmed foi realizada em janeiro de 2010, utilizando-se as palavras-chave *reactive arthritis [Mesh] AND diagnosis [Mesh]*. Essa busca restringiu-se a artigos em língua inglesa e a estudos realizados em humanos, com o uso dos filtros *Practice Guideline*, *Review* e *Guideline*, resultando em 99 artigos. A busca realizada com as palavras-chave *reactive arthritis [Mesh] AND therapeutics [Mesh]* restringiu-se a artigos em língua inglesa e conduzidos em humanos, com o emprego dos filtros *Clinical Trial*, *Meta-analysis*, *Practice Guideline*, *Randomized Controlled Trial*, *Review*, *Guideline* e *Controlled Clinical Trial*, resultando em 49 artigos.

Com a busca na base de dados Embase feita em 5 de janeiro de 2010 através das palavras-chave *reactive arthritis/exp AND diagnosis/exp*, sendo limitada a artigos em língua inglesa e conduzidos em humanos, com o uso do filtro *review/it*, foram encontrados 114 artigos. Também foi realizada busca nessa mesma base de dados com as palavras-chave *reactive arthritis/exp AND therapy/exp*. Tal busca restringiu-se a artigos em língua inglesa e realizados em humanos, com os filtros *[cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim*, tendo sido obtidos 30 artigos.

A escolha dos artigos para inclusão no PCDT baseou-se nos seguintes critérios: todos foram revisados, e os identificados como revisões, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração do protocolo e incluídos no texto.

A busca em livros-texto baseou-se no livro *UpToDate*, versão 17.2, disponível através do site www.uptodateonline.com, consultado no dia 25 de novembro de 2009.

2 INTRODUÇÃO

Antigamente denominada doença de Reiter, a artrite reativa é uma das espondiloartropatias soronegativas, grupo de doenças reumáticas crônicas que afetam articulações periféricas e da coluna e que compartilham características clínicas, radiológicas e genéticas semelhantes. Neste grupo de doenças (espondiloartropatias), além de artrite reativa, encontram-se espondilite anquilosante, artrite psoriática, espondiloartropatia associada à doença inflamatória intestinal e espondiloartropatia indiferenciada¹.

A expressão artrite reativa refere-se a uma artrite que se desenvolve durante ou logo após uma infecção bacteriana, geralmente geniturinária ou gastrointestinal, desencadeada por patógenos que não se consegue isolar nas articulações acometidas^{2,3}. É, pois, uma artrite asséptica que ocorre subsequentemente a uma infecção extra-articular⁴. A artrite reativa é composta da tríade clínica de artrite, uretrite e conjuntivite pós-infecciosas³. O envolvimento extra-articular pode também cursar com vulvite, balanite, lesões mucocutâneas, dactilites e entesites diversas⁵⁻⁷.

Há uma forte associação das espondiloartropatias com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27), presente em cerca de 60% dos pacientes com artrite reativa²⁻¹⁰. O antígeno bacteriano desencadeia a reação imunológica responsável pela artrite, que se perpetua mesmo após a cura da infecção. A positividade do HLA-B27 é um marcador de risco para artrite e também para o envolvimento do esqueleto axial e de maior agressividade da doença^{3,5,8}.

Consultores: Beatriz Antunes de Mattos, José Miguel Dora, Luiz Roberto de Fraga Brusch, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Artrite reativa é uma entidade nosológica cujo conceito ainda está em evolução, não havendo critérios diagnósticos ou de classificação definitivos e validados. Um consenso de especialistas², reunidos em Berlim em 1999, sugeriu que a identificação de alguns fatores pode ser de utilidade diagnóstica:

- patógenos causadores – clássicos: *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.* e *Campilobacter sp.*; e prováveis: *Clostridium difficile* e *Chlamydia pneumoniae*;
- intervalo entre a infecção sintomática e o início da artrite – de alguns dias a 8 semanas;
- padrão da artrite típico – monoartrite ou oligoartrite assimétrica, predominantemente nos membros inferiores;
- diferença entre as formas reativa aguda e crônica – artrite reativa de mais de 6 meses de duração é diagnosticada como crônica.

É uma doença pouco frequente e, entre as espondiloartropatias, constitui a minoria dos casos². Sua incidência é provavelmente subestimada, já que casos leves podem não ser diagnosticados. A artrite reativa é uma condição que ocorre globalmente, afetando predominantemente adultos jovens entre 20 e 40 anos. Acomete mais homens do que mulheres, numa taxa de 3:1 quando a infecção inicial é geniturinária^{5,8}. Já a artrite reativa pós-entérica atinge igualmente ambos os sexos⁸.

Em populações de países escandinavos, os dados de prevalência da artrite reativa são de 30-40 por 100.000 pessoas, e os de incidência, de 5-28 por 100.000 pessoas/ano. Estima-se que em torno de 1% das uretrites não gonocócicas e em 3% das enterites bacterianas ocorra desenvolvimento posterior de artrite reativa. Em surtos de diarreias bacterianas, a incidência de artrite é de 0% - 4%.

No Brasil, em uma série hospitalar, verificou-se aumento da prevalência de artrite reativa na população de pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) a partir de 1985⁹. Neles, o quadro clínico é mais agressivo e mais resistente aos tratamentos usuais^{5,9}. O prognóstico, na maioria dos casos, é bom, com grande parte recuperando-se gradualmente em poucos meses. Entretanto, 66% dos pacientes permanecem com desconforto articular, dor lombar baixa e sintomas de entesopatia após a crise inicial, e cerca de 15% - 30% desenvolvem doença inflamatória articular crônica^{6-8,11}.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M02.3 Doença de Reiter

4 DIAGNÓSTICO

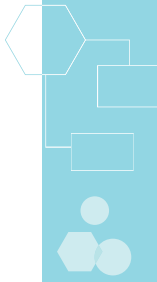
4.1 CLÍNICO

A síndrome clínica caracterizada por artrite, uretrite, conjuntivite e lesões mucocutâneas, comumente conhecida por artrite reativa ou doença de Reiter, é uma doença multissistêmica desencadeada por uma resposta imune do hospedeiro após exposição a um antígeno⁵. A tríade clássica – artrite, uretrite e conjuntivite – ocorre apenas em um terço dos casos, e o quadro clínico acompanhado de sinais mucocutâneos é pouco frequente.

Os pacientes são geralmente adultos jovens (entre 20 e 40 anos), com história de infecção nas últimas 4 semanas⁵. A doença pode se manifestar de forma localizada e leve ou de forma grave e multissistêmica, acompanhada de febre, mal-estar e perda de peso. O envolvimento articular varia desde monoartrite transitória até poliartrite com acometimento axial. A manifestação clínica mais comum (95%) é a presença de oligoartrite aguda e assimétrica dos membros inferiores, principalmente joelhos, calcanhares e articulações metatarsofalangianas. Sinovites, tendinites e entesites das pequenas articulações apresentam-se com os sintomas dolorosos e os dedos característicos da doença (“dedos em salsicha”). No entanto, 50% dos pacientes podem apresentar acometimento dos membros superiores⁸. Dores nas costas e nas nádegas ocorrem devido ao acometimento das articulações sacroilíacas. Também pode haver apresentação reativa à infecção com entesite ou bursite isoladas, sem presença de artrite.

Em 30% dos casos, pode haver conjuntivite, que geralmente precede a artrite em poucos dias e tende a ser leve e bilateral. Queixas de olhos vermelhos e secreção ou de crostas nas pálpebras ocorrem em alguns casos. A secreção é estéril, e o quadro regride em até 4 semanas. Complicações como episclerite, ceratite, uveíte (irite) e úlcera de córnea são muito raras, mas exigem identificação e tratamento especializado urgente, pois podem evoluir para cegueira^{5,8}.

A artrite reativa que ocorre após doença sexualmente transmitida está associada a uretrite ou cervicite, que podem ser assintomáticas, mas normalmente se manifestam com disúria ou secreção uretral/vaginal⁵. O envolvimento entérico pode ser leve e passar despercebido⁵.



4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL/RADIOLÓGICO

Em paciente com mono-oligoartrite, a importância da avaliação laboratorial reside na análise do líquido sinovial para diagnóstico diferencial com artrite séptica, artrite por cristais e artrite traumática. Na artrite reativa, o líquido sinovial apresenta predomínio de polimorfonucleares na fase aguda e de linfócitos na fase crônica. As imagens radiológicas são inespecíficas, servindo apenas para afastar outros diagnósticos.

A testagem do HLA-B27 isoladamente tem pouco valor diagnóstico, não estando indicada na rotina de atendimento dos pacientes. Os demais exames laboratoriais são de pouca utilidade para o diagnóstico, pois são inespecíficos e pouco sensíveis. Marcadores inflamatórios, velocidade de sedimentação globular (VSG) e proteína C reativa (PCR) geralmente se encontram aumentados e podem ser utilizados como marcadores laboratoriais de atividade da doença. A investigação etiológica pode ter algum interesse epidemiológico; entretanto, coproculturas geralmente são negativas na fase de artrite⁸.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem quadro clínico de monoartrite ou oligoartrite assimétrica predominantemente nos membros inferiores, com história comprovada ou sugestiva de infecção geniturinária ou gastrointestinal nas 4 semanas anteriores ao aparecimento dos sinais articulares.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com intolerância ou hipersensibilidade à sulfassalazina.

7 TRATAMENTO

O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é o tratamento inicial dos pacientes com artrite reativa^{4,12}. Glicocorticoide intra-articular e sulfassalazina são empregados quando os AINEs não controlam os sintomas satisfatoriamente. Exercícios físicos e fisioterapia podem fazer parte do tratamento. Antibióticos podem ser úteis para as uretrites em atividade. Os AINEs são a primeira linha de tratamento para a fase aguda de dor e inflamação da artrite. São usados nas suas doses máximas e de forma contínua por pelo menos 2 semanas, sendo geralmente bastante eficazes no controle dos sintomas^{5,8,10}. Apesar da melhora dos sintomas, não existem evidências de que os AINEs alterem o curso da doença^{2,10}. As medidas de mobilidade da coluna e os reagentes de fase aguda (VSG e PCR) não mostram modificação significativa com o uso de AINEs¹⁰.

O uso de glicocorticoide intra-articular pode ajudar de forma segura e eficaz o tratamento de uma lesão única e com sintomas incapacitantes. As injeções locais de glicocorticoide também são efetivas no controle dos sintomas nas entesites. Raramente glicocorticoide sistêmico é indicado, sendo empregado apenas nos raros casos de doença grave, prolongada ou sistêmica em que ocorre resistência aos AINEs^{2,5,8,12}. Nesses casos, o glicocorticoide pode ser administrado por 1 a 12 semanas^{5,8}.

O uso de antibióticos por curto ou longo período no tratamento da artrite reativa é foco de muitos estudos. Entretanto, depois que a artrite se manifesta, os antibióticos não parecem modificar o curso da doença^{1,5,8,13}. Antibióticos para as infecções gastrointestinais ativas seguem os padrões da prática das doenças infecciosas nos locais em que acontecem. Em geral, não são indicados para as infecções entéricas não complicadas^{2,5}. Para as infecções geniturinárias por *Chlamydia*, o tratamento adequado deve ser prontamente instituído para o paciente e para seu parceiro sexual, o que, teoricamente, diminuiria o desenvolvimento da artrite reativa; entretanto, por razões éticas, estudos placebo-controlados nunca foram realizados^{1,2,5}.

As chamadas drogas antirreumáticas modificadoras de doenças (DMARD, sigla em inglês) estão indicadas quando não há controle satisfatório dos sintomas com AINEs e glicocorticoides tópicos, ou se a doença se torna crônica, recorrente ou mais erosiva e agressiva^{2,5,12}.

As DMARDs foram desenvolvidas primariamente para o tratamento da artrite reumatoide, e seu emprego foi posteriormente extrapolado para as espondiloartropatias soronegativas. Entre as DMARDs,



sulfassalazina é a mais avaliada para a condição, sendo bem tolerada, segura e eficaz para a doença articular periférica nas doses de até 2.000 mg/dia^{1,5,14}. Além da ação antibacteriana, sulfassalazina diminui os níveis de imunoglobulina (Ig) sérica, principalmente a IgA, e reduz o VSG. Ensaio clínico randomizado multicêntrico (19 centros), que incluiu 134 pacientes com artrite reativa que haviam apresentado falha no tratamento inicial com AINEs, tratados por 9 meses (com placebo ou sulfassalazina na dose de 2.000 mg/dia), mostrou superioridade do medicamento no tempo para resolução e no controle satisfatório dos sintomas ao final do tratamento (62,3% *versus* 47,7% para sulfassalazina e placebo, respectivamente; $p = 0,02$)¹⁵. Outros estudos menores confirmaram os resultados da diminuição do tempo de duração, da gravidade da rigidez matinal, da melhora do bem-estar geral e dos exames laboratoriais com o uso de sulfassalazina^{10,14}. Na dose de 2.000 mg/dia, o efeito adverso documentado foi desconforto gastrointestinal leve^{12,15,16}.

7.1 FÁRMACOS

- AINE - ibuprofeno: comprimidos de 600 mg
- Glicocorticoide intra-articular - fosfato dissódico de dexametasona: solução injetável 4 mg/ml
- DMARD - sulfassalazina: comprimidos de 500 mg

7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

- Ibuprofeno 600 mg: 1 comprimido, por via oral, 3 a 4 vezes ao dia
- Sulfassalazina 500 mg: 1 a 2 comprimidos por via oral, 2 vezes ao dia, por 3 a 6 meses ou até a remissão da doença articular inflamatória
- Fosfato dissódico de dexametasona: 0,1 a 1 ampola intra-articular, a cada 4 semanas

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIO DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser mantido ou interrompido com base na avaliação do médico e dos sintomas e sinais do paciente.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

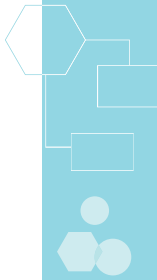
Espera-se melhora dos sintomas de dor, dos sinais de inflamação articular e da qualidade de vida. O reconhecimento e o tratamento precoces da artrite reativa podem reduzir a morbidade e a progressiva incapacidade nos pacientes acometidos – uma população jovem e produtiva⁴.

8 MONITORIZAÇÃO

No seguimento dos pacientes, é importante acompanhar a evolução da doença através da avaliação clínica, que inclui sinais de edema articular, presença e tempo de duração da rigidez matinal, dor noturna, número de articulações acometidas, mobilidade da coluna e limitação funcional. A presença de entesites, dactilites, conjuntivites, uretrites e o estado geral do paciente devem ser também avaliados.

Exames laboratoriais, como hemograma, exame sumário de urina (urina tipo 1) e VSG, devem ser apresentados nas consultas de acompanhamento. Nos casos de artrite reativa aguda, as consultas devem inicialmente ter menos de 1 mês de intervalo, sendo progressivamente espaçadas ao longo do tratamento. Nos casos de artrite reativa crônica, as consultas devem ter intervalo de 3-6 meses. Em pacientes em uso de AINEs, devem ser avaliados níveis pressóricos, sinais de perda da função renal (edema e ganho de peso) e sintomas dispépticos. Se houver suspeita de perda de função renal, dosagens de creatinina e ureia séricas devem ser solicitadas.

Pacientes em uso de glicocorticoide intra-articular devem ser avaliados para complicações locais e sistêmicas. As primeiras são infrequentes, podendo decorrer da injeção do glicocorticoide em tendões, com possibilidade de levar a ruptura, e em nervos, podendo levar a necrose. É importante que em todas as consultas sejam avaliados sinais clínicos de excesso de glicocorticoide, como fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fácies de lua cheia, fraqueza muscular proximal e hipertensão. O excesso de glicocorticoides pode acarretar osteoporose, miopatia, hipertensão arterial, diabetes melito e catarata. Pacientes que durante o tratamento com sulfassalazina apresentarem leucopenia (< 3.000 leucócitos/mm³), contagem de polimorfonucleares < 1.500 /mm³, plaquetas < 100.000 /mm³, diminuição aguda ou progressiva da hemoglobina ou do hematócrito, ou desenvolverem proteinúria, devem suspender o tratamento com este fármaco¹⁴.



9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com remissão da doença, sem sequelas, não necessitam de acompanhamento regular específico. Os pacientes com complicações decorrentes da doença ou do tratamento devem ter o acompanhamento mantido, orientado para o problema apresentado, conforme a avaliação da equipe médica assistente.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anandarajah A, Ritchlin CT. Treatment update on spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):247-56.
2. Yu DT. Reactive arthritis (formerly Reiter syndrome). *UpToDate* 17,2; 2009. Available from: <http://www.uptodate.com/>
3. Inman RD. The Spondyloarthropathies. In: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd edition. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1654-60.
4. Chudomirova K, Abadjieva TS, Yankova R. Clinical tetrad of arthritis, urethritis, conjunctivitis and mucocutaneous lesions (HLA-B27-associated spondyloarthropathy, Reiter syndrome): report of a case. *Dermatol Online J*. 2008;14(12):4.
5. Handulay SS, Glynne SJ, Keat A. When is arthritis reactive? [review]. *Postgrad Med J*. 2006;82(969):446-53.
6. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(7):655-8.
7. Arora S, Arora G. Reiter's disease in a six-year-old girl. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(4):285-6.
8. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis [review]. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):251-9.
9. Verztman JF, Leite NH, Goldfarb M, Guimarães S, Nava JJ, Manhães LM. Manifestações Reumatológicas da AIDS Estudo de 72 Casos. *Rev Méd [Internet]*. 2002 Oct-Dec [cited 2010 May 5];36(4):[about 1 p.]. Available from: <http://www.hse.rj.saude.gov.br/profissional/revista/36c/post18.asp>.
10. Maksymowych WP, Breban M, Braun J. Ankylosing spondylitis and current disease-controlling agents: do they work? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(4):619-30.
11. Yli-Kerttula T, Luukkainen R, Yli-Kerttula U, Möttönen T, Hakola M, Korpela M, et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):880-4.
12. Mease PJ. Disease-modifying antirheumatic drug therapy for spondyloarthropathies: advances in treatment [review]. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15(3):205-12.
13. Putschky N, Pott HG, Kuipers JG, Zeidler H, Hammer M, Wollenheupt J. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(11):1521-4.
14. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2325-9.
15. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum*. 1996;39(12):2021-7.
16. Olivieiri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. *Drugs Aging*. 2005 22(10):809-22.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Sulfassalazina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **sulfassalazina**, indicada para o tratamento de **artrite reativa - doença de Reiter**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas de dor e dos sinais de inflamação articular;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

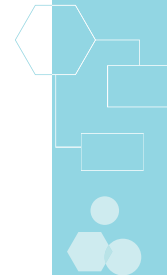
- estudos com sulfassalazina no primeiro trimestre da gravidez em animais não mostraram anormalidades nos descendentes; porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê é muito improvável; estudos no terceiro trimestre da gravidez mostraram evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos;
- efeitos adversos mais relatados – dor de cabeça, sensibilidade aumentada aos raios solares, alergias de pele graves, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, hepatite, dificuldade para engolir, diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dores articulares, cansaço e reações alérgicas;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao medicamento;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

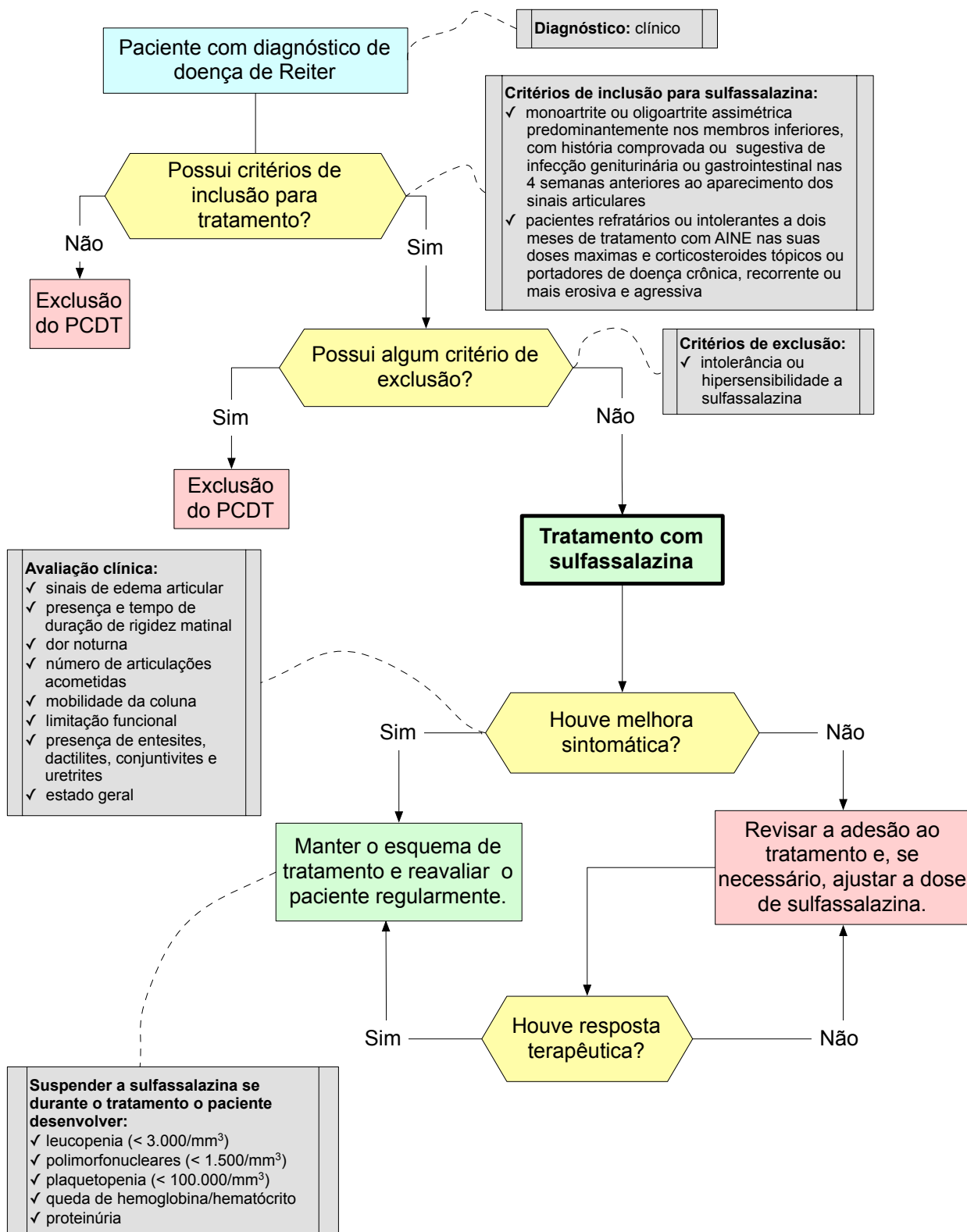
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local: _____		Data: _____	
Nome do paciente: _____			
Cartão Nacional de Saúde: _____			
Nome do responsável legal: _____			
Documento de identificação do responsável legal: _____			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável: _____		CRM: _____	UF: _____
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

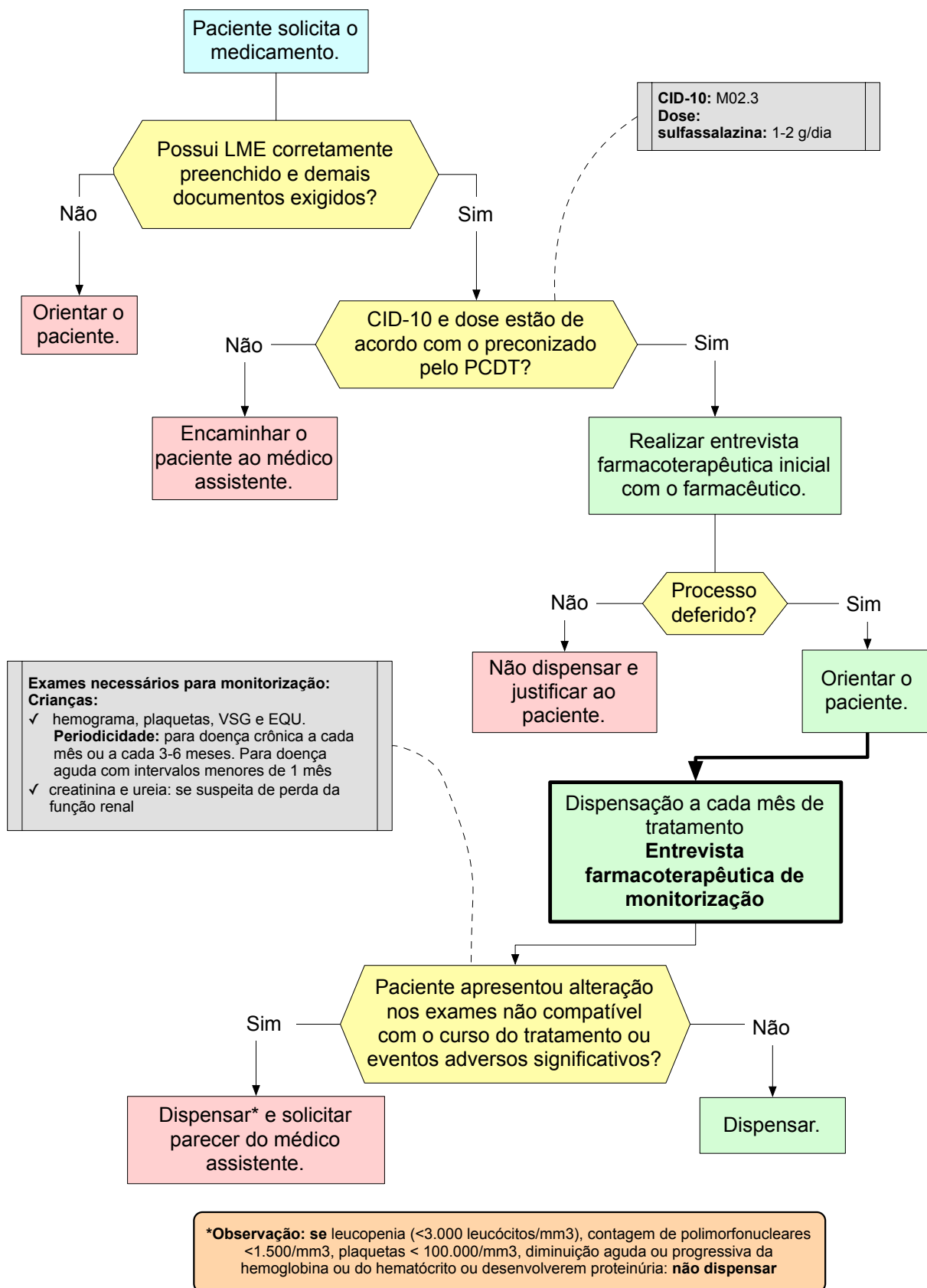


Fluxograma de Tratamento Artrite Reativa - Doença de Reiter



Fluxograma de Dispensação de Sulfassalazina

Artrite Reativa - Doença de Reiter



Ficha Farmacoterapêutica

Artrite Reativa - Doença de Reiter

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico definitivo? _____

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

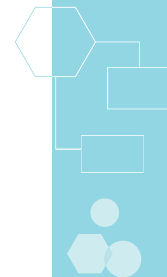
2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
Plaquetas							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
VSG							
Creatinina**							
Ureia**							
EQU							
Proteínas							

* Os exames podem ser espaçados para 3-6 meses se a doença for crônica.

** Exames a serem solicitados se a resposta à pergunta 3.1 for sim.

- 3.1 **Para AINEs:** aumento dos níveis pressóricos, sinais de perda de função renal (edema e ganho de peso) ou sintomas dispépticos?
 não → Dispensar
 sim → Se houver suspeita de perda de função renal, dosagens de creatinina e ureia séricas devem ser solicitadas.
- 3.2 **Para sulfassalazina:** houve exames com alterações significativas, fora da normalidade? (leucócitos < 3.000/mm³, polimorfonucleares < 1.500/mm³, plaquetas < 100.000/mm³, diminuição aguda ou progressiva de hemoglobina, hematócrito ou proteinúria)
 não → Dispensar
 sim → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ser suspenso)
- 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.4
- 3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

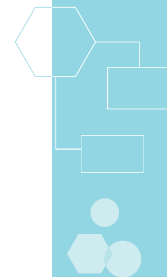
Principais reações adversas já relatadas:

Glicocorticoide intra-articular: complicações no local da aplicação (ruptura dos tendões e nervos, podendo levar a necrose), fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fácies de lua cheia, fraqueza muscular proximal, hipertensão, osteoporose, miopatia, poliúria, sede excessiva, problemas de visão

Sulfassalazina: cefaleia, fotossensibilidade, alergias de pele graves, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, dificuldade para engolir, falta de ar associada a tosse e febre, dores articulares, cansaço e reações alérgicas

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Sulfassalazina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ARTRITE REATIVA - DOENÇA DE REITER**.

1 DOENÇA

- A artrite reativa, também chamada de doença de Reiter, afeta as articulações (juntas) e a coluna e geralmente acontece durante ou logo após alguma infecção geniturinária ou gastrointestinal.
- A doença também pode causar sintomas como febre, mal-estar, perda de peso, dor e inchaço nos dedos ("dedos em salsicha").

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da dor, a inflamação e a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) após as refeições, com um copo de água.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

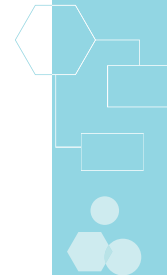
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor de cabeça, sensibilidade aumentada aos raios solares, alergias de pele, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, dificuldade para engolir, falta de ar associada a tosse e febre, cansaço e reações alérgicas.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, entre em contato com o médico ou farmacêutico.
- Mais informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: hemograma, plaquetas, VSG, EQU a cada mês ou conforme orientação médica. Podem ser necessárias dosagens de creatinina e ureia, conforme orientação médica ou farmacêutica.



8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo

Portaria SAS/MS nº 110, de 10 de março de 2010. (Republicada em 12.05.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para análise do tratamento de hipopituitarismo em crianças na fase de crescimento e em adultos com deficiência do hormônio do crescimento, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed, Embase e Cochrane, descritas abaixo.

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 15 de agosto de 2009), foram utilizadas as expressões *“growth hormone deficiency”*; *“growth hormone deficiency in children”*; *“growth hormone deficiency in adults”*; *“growth hormone deficiency in children” and “diagnosis”*; *“growth hormone deficiency in adults” and “diagnosis”*; *“growth hormone deficiency in children” and “treatment”*; *“growth hormone deficiency in adults” and “treatment”*.

Na base de dados Embase (acesso em 15 de agosto de 2009), foram utilizadas as expressões *“growth hormone deficiency”/exp AND “drug therapy”/exp*.

Na base de dados Cochrane (acesso em 15 de agosto de 2009), utilizou-se a expressão *“growth hormone deficiency”*. Dos artigos identificados, foram selecionados os mais relevantes para elaboração deste protocolo.

2 INTRODUÇÃO

O hormônio do crescimento (GH), polipeptídeo produzido e secretado por células especializadas localizadas na hipófise anterior, tem por principal função a promoção do crescimento e do desenvolvimento corporal. Além disto, participa da regulação do metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos¹. Não existem estudos brasileiros sobre a incidência da deficiência de GH; em estudo americano, a incidência foi de 1 em cada 3.480 nascidos vivos². A deficiência de GH pode ser congênita ou adquirida. As causas congênitas são menos comuns e podem ou não estar associadas a defeitos anatômicos. As causas adquiridas incluem tumores e doenças infiltrativas da região hipotálamo-hipofisária, tratamento cirúrgico de lesões hipofisárias, trauma, infecções e infarto hipofisário ou radioterapia craniana^{3,4}. A deficiência de GH ocorre de maneira isolada ou em associação a outras deficiências de hormônios hipofisários.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E23.0 Hipopituitarismo

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Crianças e Adolescentes

Os principais achados clínicos em crianças e adolescentes com deficiência de GH são baixa estatura e redução da velocidade de crescimento. É importante salientar que outras causas de baixa estatura, como displasias esqueléticas, síndrome de Turner em meninas e doenças crônicas, devem ser excluídas³.

Consultores: Cristiane Kopacek, Regina Helena Elnecave, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

A investigação para deficiência de GH está indicada nas seguintes situações:

- baixa estatura grave, definida como estatura (comprimento/altura) inferior -3 desvios-padrão (z-score = -3) da curva da Organização Mundial de Saúde (OMS 2007)⁵, disponível no sítio eletrônico <http://www.who.int/growthref/>;
- baixa estatura, definida como estatura entre -3 e -2 desvios-padrão (z-score = -2 a -3) da estatura prevista para idade e sexo (OMS 2007), associada à redução da velocidade de crescimento, definida como velocidade de crescimento inferior ao percentil 25 da curva de velocidade de crescimento^{6,7} (disponível no sítio eletrônico <http://www.who.int/growthref/>);
- estatura acima de -2 desvios-padrão para idade e sexo, associada a baixa velocidade de crescimento (abaixo -1 desvio-padrão da curva de crescimento em 12 meses)³;
- presença de condição predisponente, como lesão intracraniana e irradiação do sistema nervoso central;
- deficiência de outros hormônios hipofisários;
- sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo no período neonatal (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).

Adultos

A deficiência de GH do adulto pode ser isolada ou associada a outras deficiências hormonais e decorrer de duas situações⁸:

- persistência da deficiência de GH iniciada na infância;
- presença de lesão na região hipotálamo-hipofisária (tumor, irradiação do sistema nervoso central, trauma, doença inflamatória ou infecciosa) surgida na vida adulta.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Crianças e adolescentes

Na avaliação de baixa estatura, a dosagem de IGF-1 é importante. Valores de IGF-1 acima da média para idade e sexo são forte evidência contra o diagnóstico de deficiência de GH. Este deve ser confirmado pela realização de testes provocativos da secreção de GH e de dosagem de IGF-1. Os testes provocativos envolvem estímulos como a administração de insulina, clonidina, levodopa e glucagon, conforme protocolos específicos^{9,10}. O teste com hipoglicemia insulínica não deve ser realizado em crianças com menos de 20 kg, com história de convulsões ou cardiopatias. Para técnicas como quimioluminescência e imunofluorimetria, que utilizam anticorpos monoclonais, o ponto de corte utilizado é uma concentração de GH < 5 ng/ml¹⁰⁻¹³.

Nos casos de suspeita de deficiência isolada de GH, são necessários dois testes provocativos para que se estabeleça o diagnóstico. Em pacientes que apresentam lesão anatômica ou defeitos da região hipotálamo-hipofisária, história de tratamento com radioterapia e/ou deficiência associada a outros hormônios hipofisários, apenas um teste provocativo é necessário para o diagnóstico. Em pacientes com deficiência de outros hormônios hipofisários, estes devem estar adequadamente repostos antes da realização do teste.

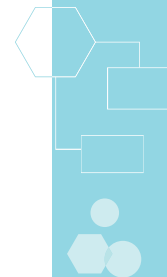
Nos casos de suspeita de deficiência de GH no período pré-puberal, deverá ser realizado *priming* com hormônios sexuais previamente à realização do teste provocativo de secreção de GH:

- meninas com idade a partir de 8 anos e estágio puberal abaixo de M3 e PH3 de Tanner deverão receber 3 doses de 1,25 mg/m² de estrógenos conjugados, por via oral, administradas 72, 48 e 24 horas antes da realização do teste^{14,15};
- meninos com idade a partir de 9 anos e estágio puberal abaixo de PH3 de Tanner deverão receber 2 doses de 50 mg de cipionato de testosterona, por via intramuscular, administradas 16 dias e 48 horas antes da realização do teste¹⁵.

Adultos

Para comprovar a deficiência de GH iniciada na vida adulta, considera-se deficiência grave quando a concentração de GH for < 3 ng/ml no teste de estímulo (insulina, GHRH-arginina ou glucagon)⁸. O paciente deve apresentar evidência de lesão hipotálamo-hipofisária e sintomas de deficiência, como dislipidemia e osteoporose.

Para que os testes de estímulo sejam valorizados, é imprescindível que os pacientes com outras deficiências hipotálamo-hipofisárias estejam fazendo adequada reposição hormonal.



4.3 DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

Crianças e adolescentes

Em crianças e adolescentes com mais de 2 anos de idade, com baixa estatura e redução da velocidade de crescimento, a avaliação da idade óssea é um método auxiliar importante¹¹. Na deficiência de GH, em geral a idade óssea apresenta um atraso de + de 2 desvios-padrão. Na suspeita clínica, com confirmação laboratorial de deficiência de GH, deverá ser realizada avaliação por imagem (tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética) da região hipotálamo-hipofisária, buscando alterações anatômicas auxiliares no diagnóstico (transecção de haste hipofisária, neuro-hipófise ectópica, hipoplasia de hipófise, lesões expansivas selares ou displasia septonasal).

Adultos

No caso de deficiência de GH iniciada na vida adulta, também deverá ser realizada avaliação por imagem (tomografia computadorizada ou, preferencialmente, ressonância magnética) da região hipotálamo-hipofisária. A avaliação da densidade mineral óssea através de densitometria permite identificar a presença de osteoporose, sendo esta situação tratada em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem diagnóstico de deficiência de GH, conforme itens 4.1 e 4.2. As seguintes informações são necessárias para confirmação diagnóstica:

Crianças e adolescentes

- idade, peso e altura atuais;
- peso e comprimento ao nascer, idade gestacional*;
- velocidade de crescimento no último ano ou curva de crescimento (preferencial) em crianças com mais de 2 anos;
- estadiamento puberal;
- altura dos pais biológicos*;
- raio X de mãos e punhos para a idade óssea;
- IGF-1, glicemia, TSH e T4 total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário no caso de pan-hipopituitarismo) e as reposições hormonais realizadas;
- exame de imagem (RM de hipófise, preferencialmente);
- 2 testes para GH com data e estímulos diferentes (informar se realizado *priming* com estradiol ou testosterona. Em casos com alterações anatômicas, pode-se aceitar 1 teste);
- 1 ou mais testes em lactentes com sinais e sintomas de deficiência de GH/hipopituitarismo (hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis, defeitos de linha média).

(* Na impossibilidade de fornecer tais dados, em casos de crianças adotivas, por exemplo, justificar a não inclusão dos mesmos)

Adultos

- idade;
- comprovação de deficiência prévia, se existente;
- fatores de risco para deficiência iniciada na vida adulta;
- IGF-1, glicemia, TSH e T4 total ou livre (e demais exames do eixo hipofisário, no caso de pan-hipopituitarismo);
- reposições hormonais realizadas, se pertinente;
- exame de imagem (RM de hipófise, preferencialmente);
- 1 teste de estímulo para GH;
- densitometria óssea;
- perfil lipídico: colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídios séricos.



6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem qualquer uma das seguintes condições:

- doença neoplásica ativa;
- doença aguda grave;
- hipertensão intracraniana benigna;
- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;
- intolerância ao uso do medicamento.
- outras causas de baixa estatura para crianças e adolescentes como displasias esqueléticas, síndrome de Turner em meninas e doenças crônicas.

Em caso de doença neoplásica, o tratamento com somatropina somente poderá ser utilizado após liberação documentada por oncologista, decorridos 2 anos de tratamento e remissão completa da doença^{16,17}.

7 CENTROS DE REFERÊNCIA

Os pacientes devem ter avaliação diagnóstica periódica e acompanhamento terapêutico por endocrinologistas ou pediatras, condição para a dispensação do medicamento.

Pacientes com hipopituitarismo devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento, o ajuste de doses e o controle de efeitos adversos.

8 TRATAMENTO

O tratamento da deficiência de GH foi realizado inicialmente com a administração de GH obtido a partir da hipófise de cadáveres humanos. Esta modalidade foi suspensa em 1985 por estar relacionada à ocorrência da doença de Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia)¹⁸. Na mesma época, tornou-se disponível a somatropina humana recombinante, forma biossintética que substituiu o tratamento anterior¹⁹.

A utilização da somatropina humana recombinante para tratamento da deficiência de GH foi avaliada em um ensaio clínico randomizado e em estudos de séries de casos. Setenta e sete crianças com baixa estatura foram submetidas a testes provocativos de secreção de GH e, após, randomizadas de acordo com a resposta dos testes para tratamento com diferentes doses de somatropina ou não tratamento durante 1 ano²⁰. O estudo mostrou melhora no desvio-padrão da altura e da velocidade de crescimento nos subgrupos tratados com somatropina. No entanto, esse estudo apresenta problemas no delineamento, visto não haver descrição do método de randomização e não houve cegamento dos avaliadores do tratamento.

Os estudos de coorte, embora não apresentem grupo de comparação e tenham sido realizados a partir de banco de dados da indústria farmacêutica, representam a principal evidência de benefício do tratamento com somatropina em crianças com deficiência de GH. No estudo de Cutfield e cols., houve melhora do desvio-padrão (DP) da altura de -3,1 DP pré-tratamento para -1,5 DP pós-tratamento por uma mediana de 8,1 anos²¹. No estudo de August e cols., houve melhora de -2,6 DP para -1,3 DP após tempo médio de tratamento de 4,5 anos²².

Em análise de custo-efetividade, realizada pelo sistema de saúde inglês a partir do resultado dos estudos publicados, o tratamento com somatropina em crianças com deficiência de GH foi considerado custo-efetivo²³.

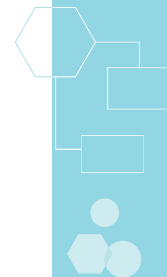
8.1 FÁRMACO

As apresentações comerciais da somatropina disponíveis no Sistema Único de Saúde são de 4 e de 12UI por frasco-ampola. Na fórmula de conversão, 1 mg equivale a 3 UI. Há apresentações com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado quando da prescrição e orientação ao paciente.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Crianças e adolescentes

Somatropina: 0,025-0,035 mg/kg/dia ou 0,075-0,10 UI/kg/dia, administrados por via subcutânea à noite 6-7 vezes/semana

**Adultos**

Somatropina: 0,15-0,3 mg/dia ou 0,5-1,0 UI/dia (independentemente do peso corporal), ajustada com dosagem de IGF-1^{8,24,25}

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- em crianças cuja velocidade de crescimento for < 2 cm por ano, estando tal achado associado à idade óssea de 14-15 anos em meninas e de 16 anos em meninos²⁶;
- não comparecimento a 2 consultas subsequentes num intervalo de 3 meses, sem adequada justificativa;
- em caso de intercorrência, como processo infeccioso grave ou traumatismo necessitando de internação, o tratamento deverá ser interrompido durante 1-2 meses ou até que o paciente se recupere;
- em caso de câncer surgido ou recidivado durante o tratamento, interromper e somente reiniciar após 2 anos livre da doença, conforme orientação do oncologista.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da altura e velocidade de crescimento em crianças e adolescentes
- Aumento da densidade mineral óssea em adultos
- Melhora da dislipidemia em adultos

9 MONITORIZAÇÃO**9.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

A monitorização do tratamento com somatropina em crianças deverá ser realizada em consultas clínicas a cada 3-6 meses com a aferição das medidas antropométricas. Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana e exame radiológico para avaliação da idade óssea devem ser realizados anualmente. Como forma de verificação do uso adequado do fármaco e monitorização da dose, deve ser realizada dosagem de IGF-1 anual ou após mudança de dose. Recomenda-se manter a dose de somatropina para pacientes com valores de IGF-1 dentro da normalidade e com velocidade de crescimento adequada. Em pacientes com crescimento insatisfatório e valores baixos de IGF-1, a adesão ao tratamento deve ser conferida, e o diagnóstico, reavaliado. No caso de serem observados níveis de IGF-1 acima dos limites superiores da normalidade, a dose do fármaco deve ser reduzida, com nova medida da IGF-1 após 30-60 dias e, assim, sucessivamente até a normalização.

9.2 ADULTOS

No caso do tratamento após o final do crescimento e para o adulto com deficiência, a dosagem de IGF-1 poderá ser realizada 1 mês após cada mudança de dose até o estabelecimento da dose adequada. A partir de então, a dosagem poderá ser realizada anualmente. A meta para adequação da dose é manter os níveis de IGF-1 próximos da média para idade ou entre a média e o limite superior da normalidade^{8,24,25}. Monitorizam-se as complicações da falta de reposição, como dislipidemia e osteoporose, além da inadequada distribuição de gordura corporal e da baixa resistência à atividade física, e as complicações do excesso de reposição, como, por exemplo, alterações glicêmicas, características acromegálicas e miocardiopatia hipertrófica.

9.3 SEGURANÇA

Somatropina é considerado fármaco seguro, com raros efeitos colaterais graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose e hipertensão intracraniana benigna²⁷. Pacientes com doença neoplásica prévia deverão ser acompanhados por oncologista e por neurocirurgião. Em uma grande série de casos, não houve aumento da recorrência de neoplasia ou da incidência de novos casos em pacientes em uso de somatropina¹⁷.



10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

10.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Encerrada a fase de crescimento, interrompe-se o tratamento e, num intervalo de 30-90 dias, realiza-se um novo teste de estímulo da secreção de GH, sendo necessário apenas 1 teste. O teste de estímulo deve ser com insulina, GHRH-arginina ou glucagon. No reteste, para comprovar persistência da deficiência de GH no período de transição para a vida adulta, considera-se uma dosagem de IGF-1 baixa para idade e sexo e uma concentração de GH inferior a 5 ng/ml no teste de estímulo²⁸⁻³⁰.

10.2 ADULTOS

Nos casos de deficiência de GH grave, a reposição hormonal é considerada permanente, ajustando-se a dose conforme os níveis de IGF-1^{8,24,25}.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se a criação de Centro de Referência para avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisão de interrupção de tratamento e avaliação de casos complexos e de diagnóstico difícil.

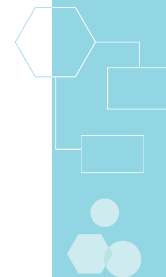
Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thorner MO, Vance ML, Laws ER Jr, Horvath E, Kovacs K. The anterior pituitary. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 249-341.
2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994;125(1):29-35.
3. Reiter EO, Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 1427-509.
4. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(11):5245-51.
5. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ. 2007;85(9):660-7.
6. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr. 1985;107(3):317-29.
7. Rosenfield RL, Tanner JM, Healy MJR, Zachman M, Blizzard RM. Height and height velocity [letter]. GGH.988;5(2):8-9.
8. Jallad RS, Bronstein MD. Deficiência de GH na vida adulta: como diagnosticar e quando tratar? Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(5):861-71.
9. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. Pituitary 2008;11(2):115-20.
10. de Paula LP, Czepielewski MA. Avaliação dos métodos diagnósticos para deficiência de GH (DGH) na infância: IGFs, IGFBPs, testes de liberação, ritmo de GH e exames de imagem. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52(5):734-44.
11. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):3990-3.
12. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. Endocr Rev. 1998;19(2):203-23.
13. Tauber M. Growth hormone testing in KIGS. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO, editors. Growth hormone therapy in pediatrics: 20 years of KIGS. Basel: Karger; 2007. p. 54-85.
14. Martinez AS, Domené HM, Ropelato G, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, et al. Estrogen priming effect on



- growth hormone(GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4168-72.
15. Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler Jr GB. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):537-41.
 16. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine. *J Pediatr.* 1995;127(6):857-67.
 17. Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1704-10.
 18. Hintz RL. The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2298-301.
 19. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med.* 1999;341(16):1206-16.
 20. Soliman AT, Khadir MMA. Growth parameters and predictors of growth in short children with and without growth hormone deficiency treated with human GH: a randomized controlled study. *J Trop Pediatr.* 1996;42(5):281-6.
 21. Cutfield W, Lindberg A, Wikland KA, Chatelain P, Ranke MB, Wilton P. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board. *Acta Pediatr Suppl.* 1999;88(428):72-5.
 22. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics.* 1998;102 (2 Pt 3):512-6.
 23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of human growth hormone(somatropin) in children with growth failure [Internet]. London: NICE; 2002 [cited 2010 May 7]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11458/32368/32368.pdf>.
 24. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):379-81.
 25. Johannsson G. Treatment of growth hormone deficiency in adults. *Horm Res.* 2009;71(suppl 1):116-22. Epub 2009 Jan 21.
 26. Rapaport R, Bowlby DA. Clinical aspects of growth and growth disorders. In: Pescovitz OH, Eugster EA, editors. *Pediatric endocrinology: mechanisms, manifestations, and management.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p 172-90.
 27. Drug facts and comparisons. 61th ed. St Louis (MO): Facts and Comparisons; 2007.
 28. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M, et al. Consensus statement on management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):165-70.
 29. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1621-34. Epub 2006 Apr 24.
 30. Bonfig W, Bechtold S, Bachmann S, Putzker S, Fuchs O, Pagel P, et al. Reassessment of the optimal growth hormone cut-off level in insulin tolerance testing for growth hormone secretion in patients with childhood-onset growth hormone deficiency during transition to adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(11):1049-56.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Somatropina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **somatropina**, indicada para o tratamento de **deficiência de hormônio do crescimento - hipopituitarismo**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento da altura e velocidade de crescimento em crianças e adolescentes
- aumento da densidade mineral óssea em adultos;
- melhora da dislipidemia em adultos.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

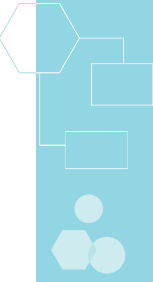
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a segurança para o uso da somatropina durante a amamentação ainda não foi estabelecida;
- efeitos adversos já relatados – reações no local da injeção, como dor, inchaço e inflamação. Algumas reações mais raras incluem dor de cabeça, dor nos músculos, fraqueza, aumento da glicose no sangue, resistência à insulina, dor no quadril e/ou nos joelhos, leucemia e hipotireoidismo;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

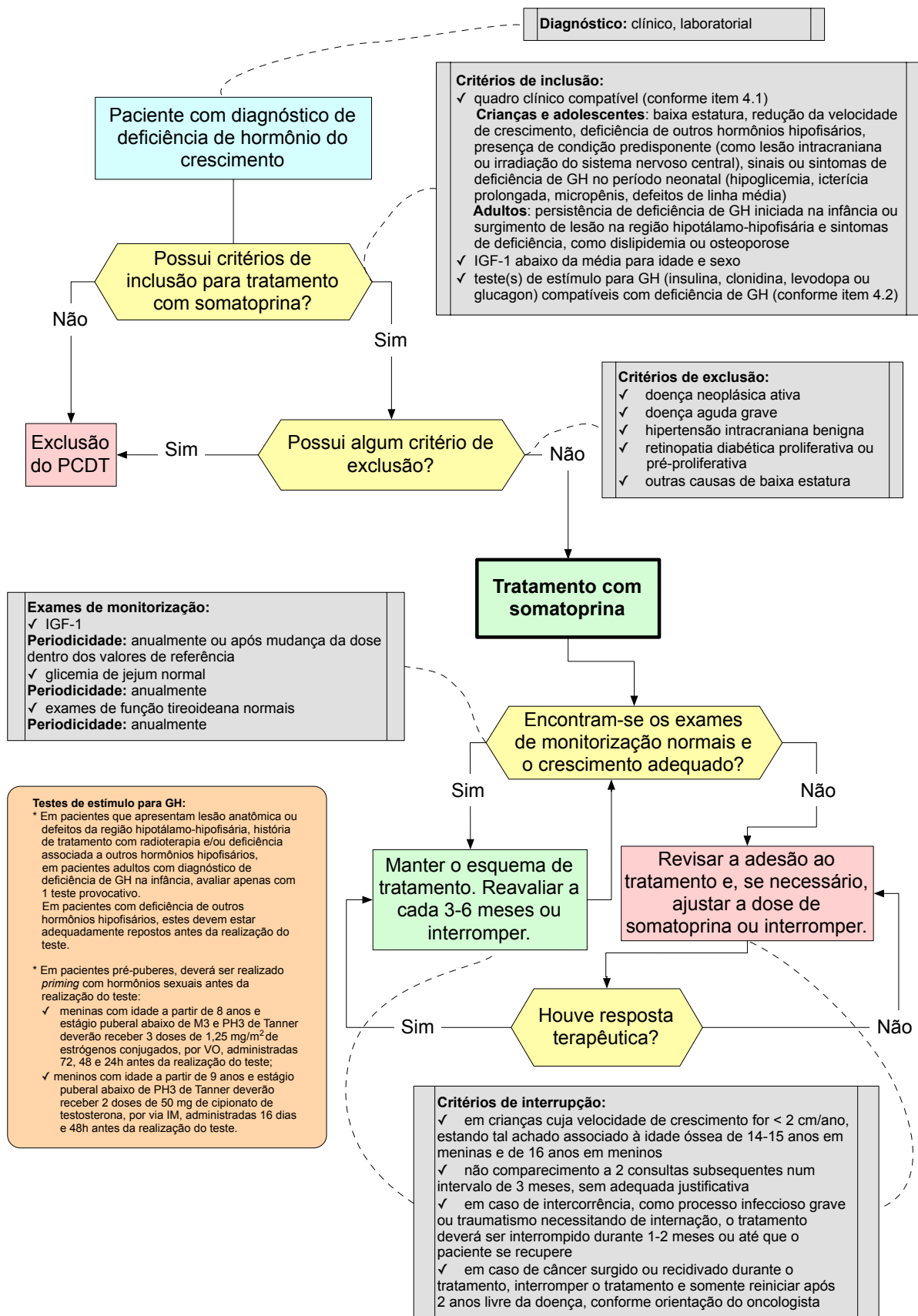
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

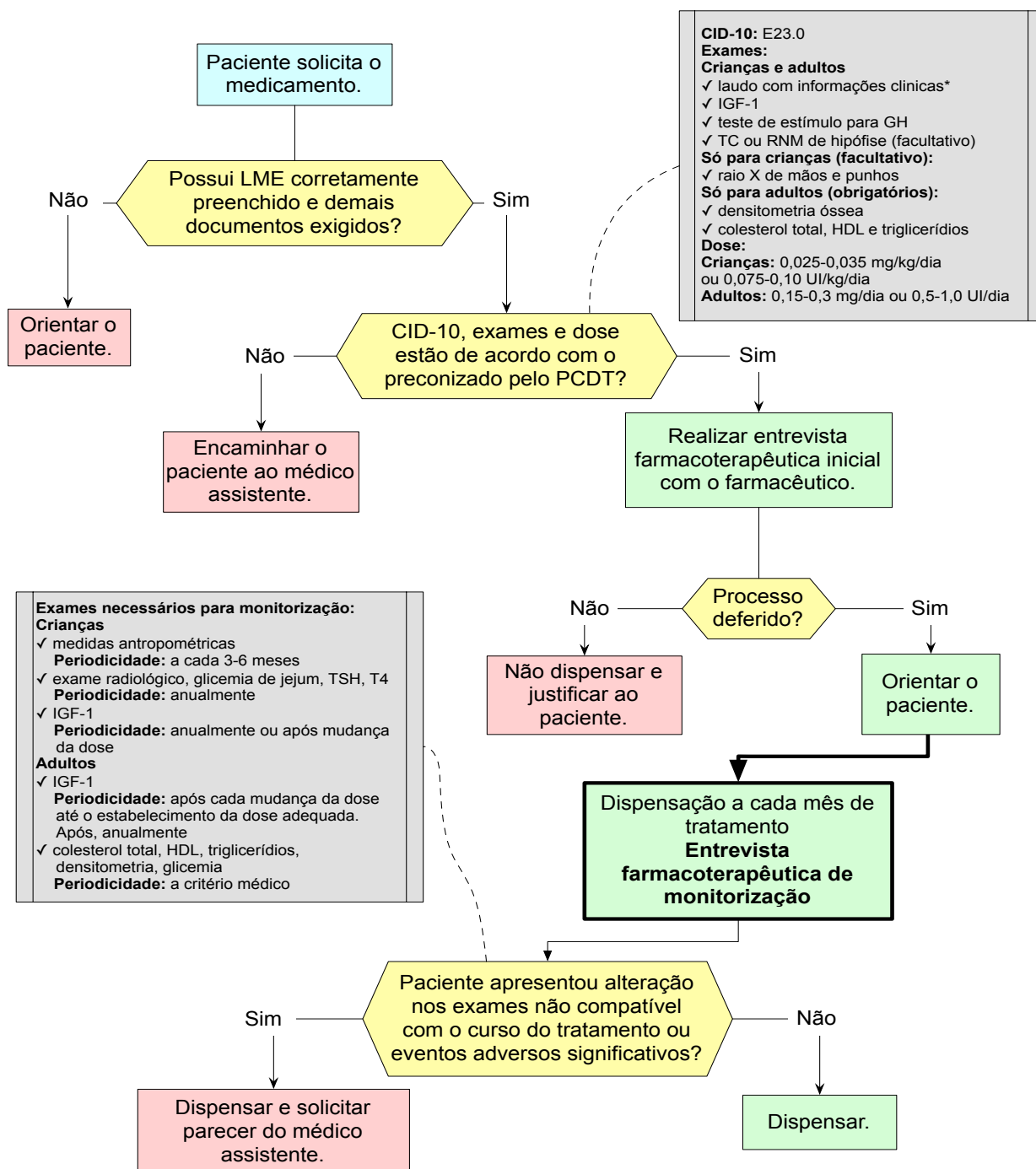


Fluxograma de Tratamento

Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo



Fluxograma de Dispensação de Somatropina Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo



* **Crianças:** idade atual, peso e altura ao nascer e atuais; idade gestacional (se possível); velocidade de crescimento no último ano ou curva de crescimento (preferencial) em crianças com mais de 2 anos; estadiamento puberal; altura dos pais biológicos (se possível)
Adultos: idade; comprovação de deficiência prévia, se existente; fatores de risco para deficiência iniciada na vida adulta

Ficha Farmacoterapêutica

Deficiência de Hormônio de Crescimento - Hipopituitarismo

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.2 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.3 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

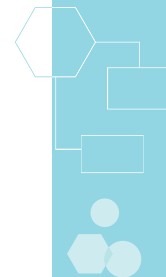
3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro do Exame de IGF-1

Exames	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Previsão de data					
Data					
IGF-1					

Medidas Antropométricas

Exames	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Previsão de data					
Data					
Peso					
Altura					

**Registro dos Exames Laboratoriais**

Exames	Inicial	12º mês
Previsão de data		
Data		
Glicemia de jejum		
TSH		
T4		
Colesterol total*		
HDL*		
Triglicerídeos*		

* Somente para adultos

Para crianças e adolescentes

- 3.1 Houve mudança da dose de somatropina?
 não → Dispensar (o exame de IGF-1 deve ser realizado anualmente)
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (realizar novo exame de IGF-1)
- 3.2 Estão baixos os níveis de IGF-1 ou o crescimento é insatisfatório?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a adesão ao tratamento deve ser conferida, e o diagnóstico, reavaliado)
- 3.3 Está o nível da IGF-1 acima dos limites superiores da normalidade?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose de somatropina deve ser reduzida, com nova medida da IGF-1 após 30-60 dias e, assim, sucessivamente até a normalização dos níveis de IGF-1)
- 3.4 Realiza exame radiológico anual de mãos e punhos?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
 sim → Dispensar

Para adultos

- 3.5 Houve mudança da dose de somatropina?
 não → Dispensar (o exame de IGF-1 deve ser realizado anualmente)
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (realizar novo exame de IGF-1)
- 3.6 Houve estabelecimento da dose adequada de acordo com idade?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (adequar a dose)
 sim → Manter a dose (o exame de IGF-1 poderá ser realizado anualmente)

Para crianças, adolescentes e adultos

- 3.7 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.8
- 3.8 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



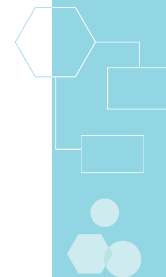
TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: reações no local de aplicação (dor, edema, inflamação), cefaleia, mialgias, astenia, dor no quadril ou joelhos, fadiga

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ Conduta: (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Somatropina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO. O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DEFICIÊNCIA DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO - HIPOPITUITARISMO**.

1 DOENÇA

- É uma doença que em crianças causa diminuição do crescimento e em adultos pode causar problemas nos ossos, aumento das gorduras no sangue e diminuição da capacidade de se exercitar.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora suas manifestações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeções subcutâneas.
- Procure informações precisas sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sobre sua forma de preparo. Não prepare ou aplique o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.
- Procure aplicar as injeções sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Aplique exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

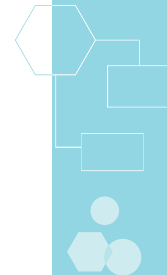
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor ou inchaço no local de aplicação da injeção, dores nos músculos, dores nas juntas, dor de cabeça e fraqueza.
- Se houver estes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Como há diferentes marcas e apresentações de somatropina, observe cuidadosamente a que você recebeu e a quantidade a ser aplicada. Em caso de dúvida, procure orientações com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).



8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - **Exames para crianças:** peso e altura a cada 3-6 meses; exame radiológico, glicemia de jejum, TSH e T4 a cada ano; IGF-1 a cada ano ou após a mudança da dose
 - **Exames para adultos:** IGF-1 após cada mudança da dose até o estabelecimento da dose adequada e, após, anualmente; colesterol total, HDL, triglicerídeos, densitometria e glicemia a cada ano

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA

ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Dermatomiosite e Polimiosite

Portaria SAS/MS nº 206, de 23 de abril de 2010. (Republicada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada revisão da literatura até a data de 15/01/2010 nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

No Medline/Pubmed foi utilizada a estratégia “*dermatomyositis/therapy*”[Mesh Term] OR “*polymyositis/therapy*”[Mesh Term] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND “humans”[MeSH Term], obtendo-se 68 estudos. No Embase, foi utilizada a estratégia (*dermatomyositis/exp* OR *polymyositis/exp*) AND *drug therapy/exp* AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim”, obtendo-se 130 estudos. Quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por referir-se a outras condições clínicas, apresentar desfechos sem relevância para o presente protocolo ou avaliar medicamentos sem registro no país. Foram incluídos 15 estudos considerados relevantes.

A busca na biblioteca Cochrane identificou uma revisão sistemática relacionada ao tema, já localizada acima.

Foram incluídos uma diretriz internacional de tratamento, capítulos de livro-texto, capítulo relacionado ao tema no *UpToDate*, versão 17.3, e artigos não indexados considerados relevantes pelos autores.

2 INTRODUÇÃO

As miopatias inflamatórias, grupo heterogêneo de doenças, se caracterizam por fraqueza muscular proximal e elevação sérica de enzimas originadas da musculatura esquelética. Embora não existam sistemas de classificação de doença prospectivamente validados, a classificação originalmente proposta por Bohan e Peter¹ é amplamente utilizada. São reconhecidos cinco subtipos de doença: polimiosite primária idiopática (PM), dermatomiosite primária idiopática (DM), PM ou DM associada à neoplasia, PM ou DM juvenil e PM ou DM associada a outras doenças do colágeno. Atualmente, um projeto internacional multidisciplinar está em andamento para desenvolver um consenso sobre critérios de classificação das miopatias inflamatórias².

Tanto na PM quanto na DM, a principal manifestação é fraqueza proximal e simétrica das cinturas pélvica e escapular e da musculatura cervical. Dependendo do grau da perda de força, pode ocorrer desde fadiga e intolerância ao exercício até marcha cambaleante e dificuldade para subir escadas. A evolução tende a ser gradual e progressiva. Poucos pacientes apresentam mialgia associada. Disfagia, distúrbios cardíacos, acometimento respiratório, vasculite e calcificações subcutâneas (calcinoses) são manifestações extramusculares possíveis.

A DM se diferencia da PM pelo acometimento cutâneo. As pápulas de Gottron são consideradas patognomônicas de DM. Consistem de pápulas róseas ou violáceas localizadas nas superfícies extensoras das articulações interfalângicas e metacarpofalangianas, cotovelos, joelhos e maléolo medial. O sinal de Gottron é um eritema macular com a mesma distribuição das pápulas de Gottron. O heliótopo, caracterizado por lesões eritematosas ou violáceas nas pálpebras superiores, é outro sinal típico. Além destes, são observadas manchas ou placas eritematosas desencadeadas por fotoexposição com distribuição característica no tórax superior – ombros, dorso (sinal do xale) e/ou pescoço – e no tórax anterior em “V” (sinal do decote). Fissuras e descamação podem ocorrer nas polpas digitais dos quirodáctilos e são referidas como “mãos de mecânico”³.

Consultores: Claiton Viegas Brenol, João Carlos Tavares Brenol, Luiz Roberto de Fraga Brusch, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Edição Final: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

A etiologia das miopatias inflamatórias permanece desconhecida. Há relatos de associação com antígenos de histocompatibilidade, agentes ambientais e autoimunidade. A incidência anual de DM e PM é estimada em menos de 10 casos por milhão de indivíduos. As mulheres são mais afetadas do que os homens, numa proporção aproximada de 2:1, havendo um pico bimodal de surgimento da doença entre 5 – 15 anos de idade e entre 45 – 65 anos⁴.

O curso da doença é variável. A maioria dos pacientes responde satisfatoriamente ao tratamento inicial com glicocorticoides, especialmente os com DM. Adicionalmente, podem-se identificar outros padrões evolutivos com um período de remissão inicial seguido de um ou mais episódios de recidiva, curso monocíclico ou refratário ao tratamento usual. Dentre os fatores de mau prognóstico, podem ser destacados diagnóstico inicial em idosos, grau avançado de fraqueza muscular no momento do diagnóstico, disfunção da musculatura respiratória, presença de disfagia, demora no início do tratamento após 6 meses do início dos sintomas, comprometimento pulmonar (doença intersticial pulmonar) ou cardíaco (miocardite) e associação com neoplasia⁵⁻⁷.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M33.0 Dermatomiosite juvenil
- M33.1 Outras dermatomiosites
- M33.2 Polimiosite

4 DIAGNÓSTICO

Os critérios clássicos descritos por Bohan e Peter ainda são úteis para a orientação diagnóstica de DM/PM. Após a exclusão de outras etiologias, como infecciosas, metabólicas, tóxicas, distróficas, endocrinológicas e de miopatias mitocondriais e por corpúsculo de inclusão^{1,2,8}, devem ser levados em consideração os seguintes critérios, conforme Tabela 1:

- fraqueza muscular proximal das cinturas pélvica e escapular;
- evidência de miosite à biópsia muscular – os parâmetros mais utilizados para evidenciar inflamação muscular incluem necrose de fibras musculares dos tipos I e II; fagocitose de elementos celulares; degeneração e regeneração de fibras musculares com variação em seus diâmetros; e infiltrado linfomonocitário endomisial, perimisial, perivascular ou intersticial;
- elevação de qualquer enzima muscular sérica – creatinofosfoquinase (CPK) ou aldolase ou desidrogenase láctica (DHL) ou aminotransferases (em particular, a aspartatoaminotransferase)
- eletromiografia compatível com miopatia – potenciais de unidade motora polifásicos de baixa amplitude e de curta duração; fibrilações, mesmo em repouso; descargas de formato bizarro e repetitivas;
- lesões cutâneas características de DM – heliótropo; pápulas de Gottron; sinal de Gottron.

Tabela 1 - Critérios Diagnósticos

Diagnóstico	Dermatomiosite	Polimiosite
Definitivo	Presença de 4 critérios*	Presença de 4 critérios
Provável	Presença de 3 critérios*	Presença de 3 critérios
Possível	Presença de 2 critérios*	Presença de 2 critérios

*Acrescido do último critério, característico de DM

O fator antinuclear (FAN) é positivo em 80% dos pacientes com DM ou PM⁹. Aproximadamente 30% dos pacientes com DM e PM possuem autoanticorpos definidos como miosite-específicos (anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-EJ, anti-Mi-2). Tais anticorpos estão associados a manifestações clínicas características. Febre, artrite, fenômeno de Raynaud e doença pulmonar intersticial, por exemplo, compõem uma síndrome relacionada ao anticorpo anti-Jo-1 (síndrome antissintetase), presente em 20% dos pacientes com PM. Embora os anticorpos miosite-específicos tenham papel importante na avaliação prognóstica dos pacientes, sua aplicação na tomada de decisão terapêutica na rotina clínica necessita de validação em estudos mais abrangentes¹⁰.

Os níveis séricos das enzimas musculares estão elevados em algum momento durante a evolução da doença, sendo que a CPK apresenta maior sensibilidade. O surgimento de níveis elevados de CPK pode anteceder a fraqueza muscular clínica em algumas semanas.

Pacientes com diagnóstico de DM/PM apresentam risco aumentado de neoplasia em comparação com a população geral¹¹. A indicação de triagem para neoplasia deverá ser orientada através da identificação de fatores de risco à anamnese e ao exame físico completo e de acordo com a faixa etária de cada paciente.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico provável ou definitivo de DM ou PM.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que fizerem uso de um dos medicamentos abaixo:

- hidroxicloroquina – uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos ou hipersensibilidade ao medicamento;
- azatioprina e ciclofosfamida – imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gravidez, amamentação, neoplasia atual ou hipersensibilidade aos medicamentos;
- ciclosporina – imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), insuficiência renal crônica, neoplasia atual, gravidez, amamentação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não controlada ou hipersensibilidade ao medicamento;
- prednisona e metilprednisolona – úlcera péptica ativa, insuficiência hepática, tuberculose ou hipersensibilidade aos medicamentos;
- imunoglobulina humana – deficiência seletiva de IgA, gravidez, amamentação, hiperprolinemia ou hipersensibilidade ao medicamento;
- metotrexato – gravidez, amamentação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose ou hipersensibilidade ao medicamento.

7 TRATAMENTO

7.1 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Além do manejo terapêutico adequado, intervenções não farmacológicas são importantes na abordagem dos pacientes com miopatias inflamatórias. Dentre elas destacam-se programas de reabilitação desde o início da doença¹²⁻¹⁴, medidas para evitar aspiração em pacientes com disfunção esofágica, fotoproteção em pacientes com DM e profilaxia contra osteoporose e infecções oportunistas⁵.

7.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A baixa prevalência e a heterogeneidade de expressão clínica das miopatias inflamatórias bem como a falta de critérios diagnósticos bem estabelecidos dificultam a condução de ensaios clínicos e, consequentemente, o estabelecimento de uma estratégia terapêutica padronizada¹⁵. Além disso, a abordagem individual dos pacientes depende da gravidade da doença muscular e sistêmica e da identificação de fatores de mau prognóstico.

O tratamento deve ser iniciado com glicocorticoide (GC) sistêmico¹⁶. Os pacientes precisam ser informados de que a corticoterapia pode ter duração superior a 12 meses. O uso de GC pode induzir remissão da doença em aproximadamente 40% – 60% dos pacientes, embora mais de 80% apresentem algum grau de melhora clínica e laboratorial com o tratamento¹⁷. No caso de resposta insatisfatória, pode ser necessária a repetição da biópsia muscular com vistas ao diagnóstico diferencial com outras miopatias (miosite por corpúsculo de inclusão, por exemplo).

A associação de imunossupressores à corticoterapia é aconselhável, principalmente para pacientes com fatores de mau prognóstico. Azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) são considerados medicamentos de primeira linha como agentes poupadores de GC⁵.

AZA tem sido utilizada nas miopatias inflamatórias associada a GC¹⁵. A associação de prednisona e AZA foi avaliada em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, e comparada com prednisona e placebo em 16 pacientes com diagnóstico de PM. Após 3 meses de tratamento, não houve diferença entre os grupos nas variáveis avaliadas (força muscular ou CPK)¹⁸. Os pacientes foram reavaliados após 3 anos de seguimento, e o grupo tratado com a associação de prednisona e AZA utilizou uma dose diária menor de corticosteroide (1,6 mg/kg *versus* 8,7 mg/kg) e apresentou maior capacidade funcional¹⁹.

MTX também foi avaliado quanto à sua eficácia nas miopatias inflamatórias¹⁵. Análise retrospectiva de 113 casos consecutivos demonstrou que o uso de MTX pode ser superior ao de AZA ou GC em pacientes sem resposta clínica completa após tratamento inicial com um curso de prednisona¹⁷. Estudo randomizado comparou ciclosporina com MTX em pacientes com diagnóstico de DM/PM grave. Ao final de 6 meses, não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação a força muscular e teste funcional, avaliação clínica e global do paciente, nível sérico de CPK e mioglobina²⁰. A associação de MTX oral e AZA pode ser superior ao MTX intravenoso em monoterapia em pacientes com falha prévia a pelo menos um fármaco citotóxico. Estudo randomizado cruzado comparou AZA associada a MTX administrados por via oral contra MTX intravenoso em pacientes com miosite inflamatória refratária. Não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de CPK no final do seguimento. Análise por intenção de tratar mostrou tendência de melhora clínica (força muscular e capacidade funcional) no grupo que utilizou a terapia combinada oral²¹.

Nos pacientes refratários ao tratamento com GC e imunossuppressores, tem sido preconizado o uso de imunoglobulina humana (IGH). Esta recomendação é baseada em dois estudos. O medicamento foi avaliado em ensaio clínico duplo-cego, controlado contra placebo, em 15 pacientes com DM resistente ao tratamento com GC e imunossuppressores. No grupo tratado com IGH, houve resposta estatisticamente significativa na avaliação do escore de força muscular e dos sintomas neuromusculares após 3 meses²². Em estudo observacional com 35 pacientes com PM refratária a corticoterapia e a imunossuppressores, foi administrada IGH mensalmente (durante 4 – 6 meses). Após 6 meses, houve decréscimo de 50% da dose inicial de prednisona, redução dos níveis de CPK e melhora da força muscular. Houve resposta clínica satisfatória em 70% dos pacientes, que foi mantida em aproximadamente metade deles ao longo de 3 anos de observação²³. O uso de IGH não se relacionou com eventos adversos sérios²⁴.

Ciclofosfamida intravenosa é uma alternativa em pacientes portadores de DM/PM associada a doença pulmonar intersticial resistente ao uso de GC e imunossuppressores. Em estudo observacional com 17 pacientes, foram encontrados os seguintes resultados: 11 evoluíram com melhora da dispneia após introdução da ciclofosfamida, 6 de 7 pacientes descontinuaram oxigenoterapia e 12 obtiveram melhora $\geq 10\%$ na capacidade vital²⁵.

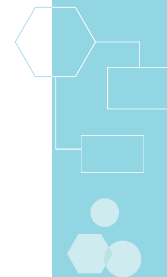
Alguns pacientes com DM apresentam doença cutânea não responsiva a GC e imunossuppressores. Estudos observacionais têm demonstrado benefício com o uso de antimaláricos, como hidroxicloroquina e disfosfato de cloroquina, sendo este último menos utilizado devido ao risco de toxicidade ocular^{26,27}.

7.3 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável 25 mg/ml
- Ciclosporina: comprimidos de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml 50 ml
- Ciclofosfamida: pó para solução injetável de 1 g
- Imunoglobulina humana: frasco-ampola de 500, 1.000, 2.500, 3.000, 5.000 e 6.000 mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Prednisona – iniciar com 1 mg/kg/dia, que deve ser mantido por 6-8 semanas; se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose não superior a 20% da dose vigente a cada 4 semanas até 10 mg/dia e manter conforme a evolução clínica até se completar em 9-12 meses de corticoterapia; caso haja recidiva durante a redução da dose, retornar à mínima dose efetiva e adicionar AZA ou MTX (ou ajustar as doses dos mesmos, se já em uso).



- Metilprednisolona – administrar pulsoterapia de 1.000 mg, por via intravenosa, ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos e repetir mensalmente conforme a resposta terapêutica. Indicada nos casos de fraqueza muscular grave ou acometimento sistêmico grave, incluindo os pacientes com envolvimento do esôfago, com disfagia importante e risco de aspiração, envolvimento pulmonar intersticial e ou miocardite.
- Azatioprina – iniciar com 50 mg/dia em adultos, por via oral, aumentando 50 mg semanalmente até a dose total de 2-3 mg/kg/dia.
- Metotrexato – iniciar com 15 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo a dose ser aumentada até 25 mg/semana.
- Ciclosporina – iniciar com 3-4 mg/kg/dia divididos em 2 doses até o máximo de 6 mg/kg/dia. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX.
- Ciclofosfamida – administrar 300-800 mg/m², por via intravenosa, a cada 4 semanas. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX e na presença de doença pulmonar intersticial grave.
- Imunoglobulina humana – iniciar com 1 g/kg/dia por 2 dias ou 0,4 g/kg/dia por 5 dias, esquema repetido mensalmente por 3-6 meses. Indicada na falha do uso de GC mais AZA ou MTX ou doença grave refratária à pulsoterapia com GC.
- Hidroxicloroquina – iniciar com dose usual de 400 mg/dia para casos de doença cutânea não responsiva a GC e a imunossuppressores.

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Não existe um período estabelecido para a duração do tratamento. Após a remissão clínica, as dosagens dos fármacos podem ser diminuídas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade da doença. Sugere-se diminuir primeiro a dose de prednisona. Após suspensão do GC, pode-se reduzir a dose dos imunossuppressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6 meses.

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora da força muscular
- Prevenção de desenvolvimento de complicações extramusculares
- Controle das manifestações cutâneas na DM

8 MONITORIZAÇÃO

Com relação à eficácia, ainda não foram validados escores padronizados para medir a atividade da doença e o dano nas miopatias inflamatórias². Sugere-se monitorização periódica da força muscular no quadríceps, deltoides e flexores do pescoço, bem como das enzimas musculares. As enzimas mais comumente utilizadas são CPK, aldolase, LDH, AST/TGO e ALT/TGP. A melhora clínica tem maior valor na avaliação da resposta terapêutica do que as enzimas musculares séricas. Ajustes nas doses do GC com o objetivo de normalizá-las podem determinar doses cumulativas desnecessariamente aumentadas⁵.

Além da triagem de doenças infecciosas previamente ao início de seu uso, a toxicidade dos imunossuppressores deve ser cuidadosamente monitorizada:

- prednisona e metilprednisolona – solicitar glicemia de jejum, potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento. Pacientes devem receber suplementação diária de cálcio (1.500 mg/cálcio elementar), vitamina D3 (400 – 800 UI) ou bisfosfonados de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para Osteoporose. Reavaliar anualmente perfil lipídico e densitometria óssea;
- azatioprina – solicitar hemograma e plaquetas, testes de função hepática (fosfatase alcalina, AST e ALT) quinzenalmente até o terceiro mês e, após, mensalmente. AZA deve ser suspensa ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (leucócitos < 4.000/mm³) ou trombocitopenia (contagem de plaquetas < 150.000/mm³);
- metotrexato – devem ser solicitadas provas de função hepática (AST e ALT), hemograma, contagem de plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento, mensalmente nos



primeiros 6 meses e, após, a cada 2 a 3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de transaminases (2 vezes o valor do limite superior de referência), o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas e, então, reavaliado com nova aferição de enzimas hepáticas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento com MTX. Diminuição da contagem de leucócitos ou de plaquetas necessita de redução da dose de MTX. Também deve-se diminuir a dose se houver o surgimento de úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispneia devem ser avaliadas com raio X de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite, devendo ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose de MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico. Pode ser utilizado um antiemético ou ser o MTX ingerido junto às refeições para tentar diminuir estes sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) pode minimizar os efeitos adversos. Está contraindicado o uso de MTX em pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção;

- ciclosporina – monitorizar pressão arterial sistêmica e função renal (creatinina) antes do início do tratamento, repetir a avaliação a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25%-50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado. Também perfil lipídico e eletrólitos séricos devem ser avaliados periodicamente. Está contraindicada para pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade. Seu perfil de toxicidade restringe a utilização;
- ciclofosfamida – solicitar hemograma, plaquetas e exame comum de urina com microscopia 14 dias após cada infusão até a estabilização da dose. Além da imunossupressão com consequente aumento de risco de infecções, aumento de risco de neoplasias, infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros eventos adversos potenciais. Para prevenir este último, se recomenda hidratação vigorosa e se sugere administração de mesna por via intravenosa ou oral (1 mg para cada mg de ciclofosfamida) dividida em 3 tomadas: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão;
- imunoglobulina humana – é administrada por via intravenosa. Os pacientes devem ser monitorizados quanto a reações infusoriais. Dentre outros eventos descritos, citam-se meningite asséptica, insuficiência renal, hiperproteinemia, edema pulmonar e eventos trombóticos;
- hidroxicloroquina – deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e a cada 6-12 meses. Hemograma periódico é recomendado. Dosagem de enzimas musculares (CPK e aldolase) está indicada para casos com suspeita de miopatia.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

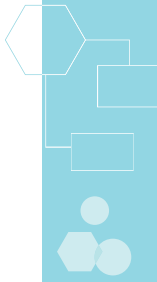
A duração do tratamento não é pré-determinada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e as alterações detectadas à monitorização da toxicidade dos medicamentos.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que os pacientes sejam atendidos em serviços especializados em Reumatologia ou Clínica Médica. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-7.
2. Oddis CV, Rider LG, Reed AM, Ruperto N, Brunner HI, Koneru B, et al. International consensus guidelines for trials of therapies in the idiopathic inflammatory myopathies. *Arthritis Rheum*. 2005;52(9):2607-15.
3. Brenol CV, Xavier RM. Semiologia do Sistema Locomotor. In: Barros E, Albuquerque GC, Pinheiro CTS, Czepielewski MA, editores. Exame clínico - consulta rápida. 2ª ed. Porto Alegre: ArtMed; 2004. p. 510.
4. Firestein GS, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology. Philadelphia: Saunders; 2009.
5. Miller ML, Rudnicki SA. Initial treatment of dermatomyositis and polymyositis in adults [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 18]. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~v_wcVHBb7M0w&selectedTitle=1~150.
6. Dankó K, Ponyi A, Constantin T, Borgulya G, Szegedi G. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(1):35-42.
7. Marie I, Hachulla E, Hatron PY, Hellot MF, Levesque H, Devulder B, et al. Polymyositis and dermatomyositis: short term and longterm outcome, and predictive factors of prognosis. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2230-7.
8. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(8):403-7.
9. Reichlin M, Arnett FC Jr. Multiplicity of antibodies in myositis sera. *Arthritis Rheum*. 1984;27(10):1150-6.
10. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(6):607-12.
11. Buchbinder R, Forbes A, Hall S, Dennett X, Giles G. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2001;134(12):1087-95.
12. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundenberg IE. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):768-77.
13. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, Lundberg I. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(5):295-301.
14. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol*. 1993;20(8):1340-4.
15. Choy EH, Hoogendijk JE, Lecky B, Winer JB, Gordon P. WITHDRAWN: Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD003643.
16. Hengstman GJ, van den Hoogen FH, van Engelen BG. Treatment of the inflammatory myopathies: update and practical recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(7):1183-90.
17. Joffe MM, Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Hicks JE, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94(4):379-87.
18. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Ilstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;92(3):365-9.
19. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum*. 1981;24(1):45-8.
20. Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, Studýnková J, Kafková J, Bartunková J, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(2):95-102.
21. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, Sherman JB, Gourley MF, Leff RL, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum*. 1998;41(3):392-9.
22. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000.
23. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, Laforet P, Genereau T, Simon A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(2):467-74.
24. Saito E, Koike T, Hashimoto H, Miyasaka N, Ikeda Y, Hara M, et al. Efficacy of high-



- dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1):34-44. Epub 2008 Jan 25.
25. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):124-30. Epub 2006 Jun 4.
 26. Woo TY, Callen JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(4):592-600.
 27. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141(7):855-9.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Imunoglobulina Humana e Hidroxicloroquina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **azatioprina, metotrexato, ciclosporina e imunoglobulina humana e hidroxicloroquina**, indicados para o tratamento da **dermatomiosite e polimiosite**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora da força muscular;
- prevenção do desenvolvimento de complicações extramusculares;
- controle das manifestações da pele na dermatomiosite.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- há riscos para a azatioprina durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior do que os riscos e isso deve ser discutido com o médico.
- efeitos adversos da azatioprina – diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar e pressão baixa;
- efeitos adversos do metotrexato – convulsões, confusão mental, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náuseas, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras gastrointestinais, problemas no fígado, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, problemas nos rins e nos pulmões, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;
- efeitos adversos da ciclosporina – problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos da imunoglobulina humana – dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção (dor, coceira e vermelhidão), problemas renais (aumento de creatinina e ureia no sangue, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);
- efeitos adversos da hidroxicloroquina – diminuição das células brancas do sangue, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, cólicas, problemas na pele, coceiras,

irritabilidade, nervosismo, psicose, convulsões, fraqueza, perda de peso, perda de apetite, problemas visuais, perda e descoloração dos cabelos, pigmentação de mucosas, diminuição da audição, sensibilidade à luz.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

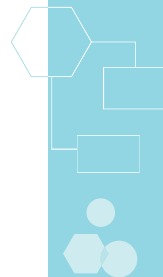
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

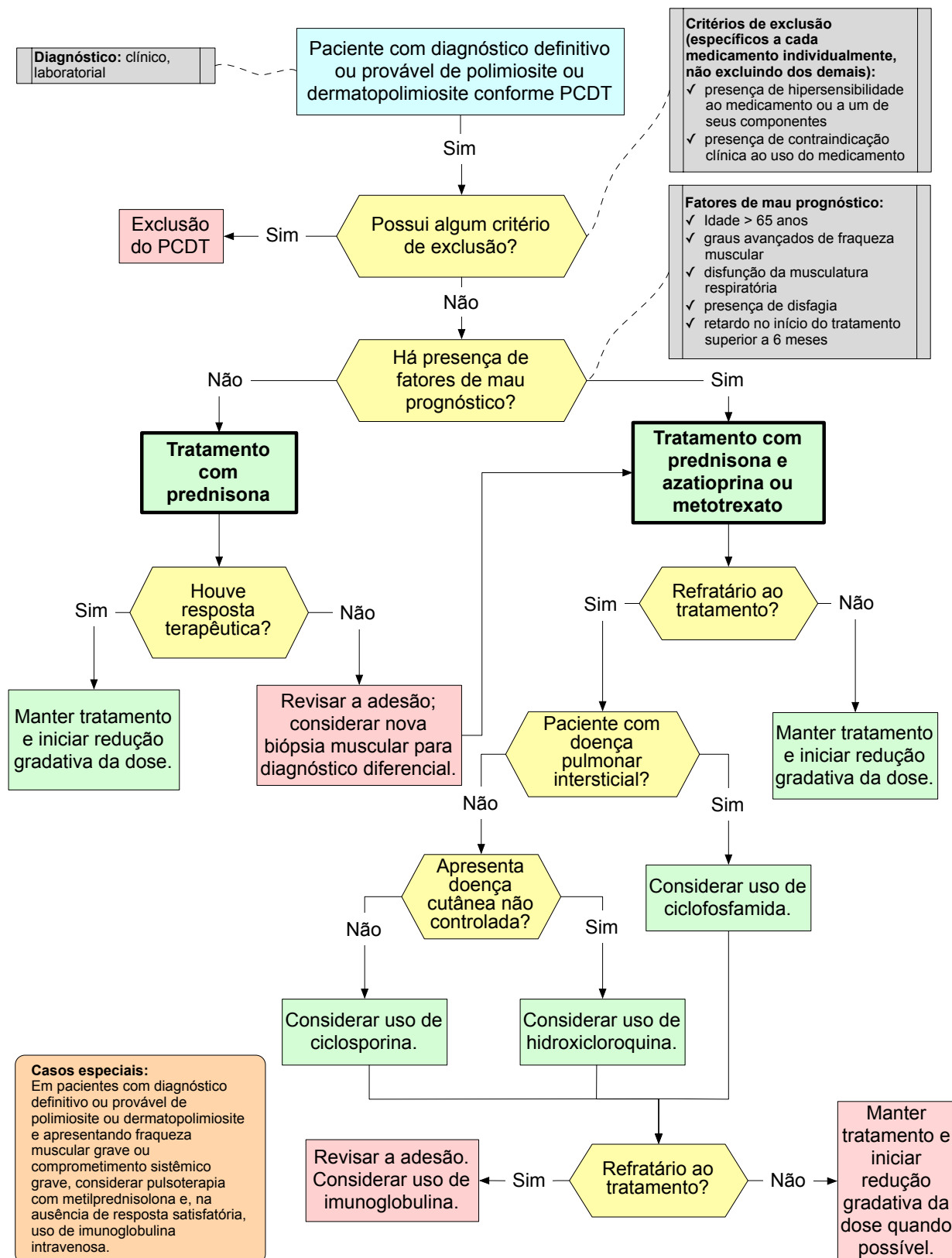
- ☐ azatioprina
- ☐ metotrexato
- ☐ ciclosporina
- ☐ imunoglobulina humana
- ☐ hidroxiclороquina

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

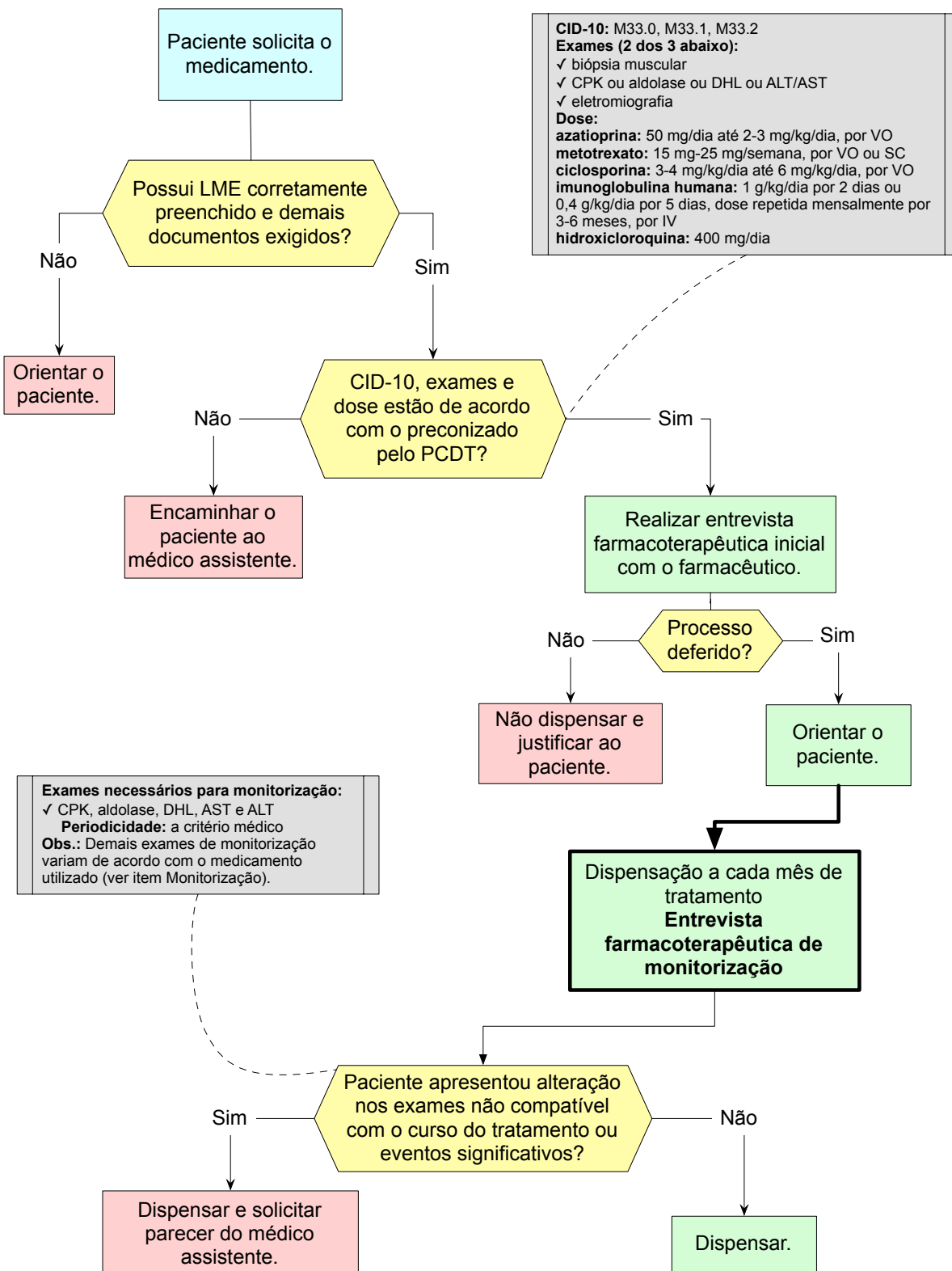
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Dermatomiosite e Polimiosite



Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Imunoglobulina Humana e Hidroxicloroquina Dermatomiosite e Polimiosite



Ficha Farmacoterapêutica

Dermatomiosite e Polimiosite

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o subtipo da miopatia?

- ☐ Polimiosite primária idiopática (PM)
☐ Dermatomiosite primária idiopática (DM)
☐ PM ou DM associada à neoplasia
☐ PM ou DM juvenil
☐ PM ou DM associada a outras doenças do colágeno

2.2 Qual o intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico definitivo?

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

(**metotrexato** contraindicado para pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, supressão da medula óssea; **ciclosporina**: contraindicada para pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade)

2.4 Para metotrexato: encontra-se a paciente em idade fértil?

☐ não

☐ sim → Passar para a pergunta 2.5

2.5 Faz uso de método contraceptivo?

☐ não → Não dispensar temporariamente e encaminhar a paciente ao ginecologista

☐ sim

2.6 Para metotrexato: faz uso de bebidas alcoólicas?

☐ não

☐ sim → Orientar o paciente que o consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento.

2.7 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* O uso concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim e metotrexato aumenta o risco de toxicidade aguda.

2.8 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____**3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO****Exames Laboratoriais – Monitorização da Doença**

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
CPK							
DHL							
ALT							
AST							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista*						
Data						
CPK						
DHL						
ALT						
AST						

* A periodicidade dos exames pode variar conforme critério médico.

Exames Laboratoriais – Monitorização dos Medicamentos Utilizados*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Ureia							
Creatinina							
Fosfatase alcalina							
Colesterol total							
HDL							
LDH							
Triglicerídios							
CPK							
Aldolase							



	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						
Ureia						
Creatinina						
Fosfatase alcalina						
Colesterol total						
HDL						
LDH						
Triglicerídeos						
CPK						
Aldolase						

* Completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** A periodicidade dos exames varia conforme o medicamento.

Para azatioprina: solicitar hemograma e dosagem de plaquetas, testes de função hepática – fosfatase alcalina – AST/TGO e ALT/TGP (quinzenalmente até o terceiro mês e, após, mensalmente)

3.1 Apresentou leucócitos $< 4.000/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 150.000/\text{mm}^3$?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ser suspenso ou ter a dose reduzida)

Para metotrexato: solicitar provas de função hepática (TGO, TGP), hemograma, dosagem de plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento e mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, a cada 2-3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica

3.2 Houve elevação de transaminases (2 vezes o valor do limite superior de referência)?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas, e o paciente, então, reavaliado com novo exame)

3.3 Apresentou leucopenia ou plaquetopenia?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ter a dose reduzida)

3.4 Apresentou úlceras orais ou estomatite?

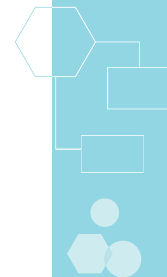
não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ter a dose reduzida)

3.5 Apresentou tosse ou dispneia?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o paciente deve ser avaliado com Rx de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite)

**3.6 Apresentou náuseas e vômitos?**

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose do medicamento pode ser reduzida ou aumentada; ácido fólico ou de antiemético pode ser prescrito). Orientar a utilização do medicamento junto às refeições para tentar diminuir estes sintomas.

Para ciclosporina: monitorizar pressão arterial e creatinina antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente, se o paciente estiver clinicamente estável; perfil lipídico e eletrólitos devem ser avaliados periodicamente

3.7 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25% – 50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado)

3.8 Houve alteração significativa da creatinina, do perfil lipídico ou dos eletrólitos?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada ou o medicamento descontinuado)

Para hidroxicloriquina**3.9 Realizou exame oftalmológico no início do tratamento e a cada 6-12 meses?**

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico

sim → Dispensar

3.10 Estão os valores do hemograma alterados de forma significativa?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico

3.11 Há suspeita de miopatia?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico (a dosagem de enzimas musculares CPK e aldolase, deve ser realizada)

Para todos os medicamentos**3.12 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)**

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.13

3.13 Necessita de avaliação do médico assistente com relação a efeito adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Observar as reações adversas já relatadas de acordo com o medicamento utilizado

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

• **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

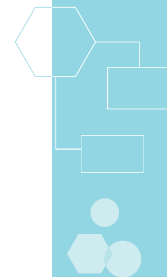


TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Imunoglobulina Humana e Hidroxicloroquina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DERMATOMIOSITE** E **POLIMIOSITE**.

1 DOENÇA

- Dermatomiosite e polimiosite são doenças de evolução gradual e progressiva, que causam dor e perda da força dos músculos, cansaço, dificuldade de realizar exercícios, caminhar e subir escadas. Outras manifestações incluem dificuldade para engolir, problemas de coração e pulmões, entre outros.
- A dermatomiosite se diferencia da polimiosite por incluir problemas na pele, como manchas e bolinhas avermelhadas, que aparecem principalmente na área das juntas.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, porém melhora a força dos músculos, controla os problemas da pele e previne o desenvolvimento de outras complicações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento na embalagem original.
- A imunoglobulina humana deve ser guardada na geladeira, mas não deve ser congelada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

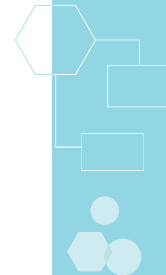
- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- A imunoglobulina humana deve ser aplicada em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 PARA MULHERES EM IDADE FÉRTIL

- O metotrexato não pode ser usado durante a gravidez, pois há risco de que o bebê nasça com problemas físicos e/ou mentais. Portanto, é muito importante que a gravidez seja evitada nesse momento. Antes do início do tratamento, procure o ginecologista para o uso correto de método contraceptivo.
- Antes de começar o tratamento, faça o teste de gravidez.



7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: CPK, aldolase, DHL, AST e ALT, com intervalos de realização a critério médico.

Além destes, de acordo com o medicamento, o farmacêutico irá indicar outros exames necessários para serem encaminhados nas dispensações.

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

PARA IMUNOGLOBULINA HUMANA:

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.



Distonias Focais e Espasmo Hemifacial

Portaria SAS/MS nº 376, de 10 de novembro de 2009.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para o tratamento das distonias com toxina botulínica (TB), foi realizada pesquisa na literatura médica com relação a dados de eficácia e segurança das diferentes apresentações da TB disponíveis no país.

A revisão da literatura obedeceu a uma estratégia de busca no Medline/PubMed até 01/10/2009. As palavras-chave utilizadas foram “*dystonia, torticollis, cervical dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm, writer’s cramp, Meige syndrome, essential tremor, laryngeal dystonia, spasmodic dysphonia, orofacial dystonia*” associadas à expressão “*botulinum toxin*”. Não foi determinado limite para o tempo abrangido pela busca, porém foi estabelecido um filtro para ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas/metanálises.

Dos 90 artigos identificados, foram excluídos os estudos metodologicamente inadequados ou com tamanho amostral muito reduzido, sendo selecionados 5 revisões sistemáticas/metanálises e 18 ensaios clínicos.

2 INTRODUÇÃO

Distonia é uma disfunção neurológica caracterizada pela contração involuntária e sustentada de um músculo isolado ou de um grupo muscular¹, podendo ser primária (idiopática) ou secundária a outras doenças. As distonias podem causar movimentos e posturas anormais, que podem ser incapacitantes e, frequentemente, dolorosos¹. Entretanto, nem toda contração muscular involuntária constitui uma distonia. Câibras, tremor, espasticidade e outros movimentos involuntários, como coreia, não são considerados distonias.

A incidência das formas focais é estimada em 2 novos casos por milhão de habitantes por ano, resultando em uma prevalência de 29,5 casos por 100.000 habitantes^{1,2}. Estas taxas são maiores do que as de outras doenças neurológicas bem conhecidas, tais como doença do neurônio motor, miastenia *gravis* ou doença de Huntington.

As distonias, grupo heterogêneo de desordens, podem ser assim classificadas:

- pela idade de início (precoces e tardias);
- pela etiologia (primárias ou secundárias);
- pela distribuição corporal do comprometimento.

De acordo com a distribuição corporal, as distonias podem ser classificadas em^{1,2}:

- focais, envolvendo músculos de uma região limitada do corpo (por exemplo, a face);
- segmentares, envolvendo grupos musculares contíguos (por exemplo, membro superior e ombro);
- hemidistônicas, afetando os membros do mesmo lado do corpo;
- multifocais, envolvendo segmentos corporais não contíguos;
- generalizadas, envolvendo uma perna e o tronco ou ambas as pernas e qualquer outro segmento do corpo.

O tratamento das distonias é essencialmente sintomático e se baseia no alívio das contrações musculares, revertendo os movimentos e as posturas anormais e a dor associada e prevenindo contraturas e deformidades. A toxina botulínica tipo A (TBA) representa uma opção terapêutica reconhecida, sendo considerada o tratamento de escolha para a maioria das distonias focais e segmentares.

Consultores: Mariana Peixoto Socal, Carlos Roberto de Mello Rieder, Thaís Lampert Monte, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G24.0 Distonia induzida por drogas
- G24.1 Distonia familiar idiopática
- G24.2 Distonia não familiar idiopática
- G24.3 Torcicolo espasmódico
- G24.4 Distonia orofacial idiopática
- G24.5 Blefaroespasma
- G24.8 Outras distonias
- G51.8 Espasmo hemifacial

4 DIAGNÓSTICO

As distonias focais têm diagnóstico sindrômico, baseado, portanto, nos achados clínicos, não havendo exames laboratoriais ou de imagem específicos. Podem ser manifestações de outras doenças neurológicas, sendo a identificação de possíveis causas secundárias uma rotina na assistência aos pacientes. As características clínicas que constituem os critérios diagnósticos para as distonias focais passíveis de tratamento com TB estão descritas abaixo.

4.1 DISTONIAS CRANIOFACIAIS E ESPASMO HEMIFACIAL

Blefaroespasma

Blefaroespasma é a contração espasmódica involuntária e bilateral do músculo orbicular dos olhos que causa fechamento ocular forçado, intermitente ou sustentado. Contrações da musculatura frontal e músculos médios e inferiores da face podem ocorrer concomitantemente na chamada síndrome de Meige³. Os primeiros sintomas costumam ser sensação de irritação ocular ou hipersensibilidade à luz, ocasionando aumento da frequência do piscamento, cuja intensidade aumenta gradualmente até tornar-se uma contratura espasmódica, dificultando a abertura ocular. Em alguns casos, pode haver grande prejuízo de visão (cegueira funcional) devido aos espasmos, sendo necessária ajuda para a realização das atividades habituais^{4,5}.

Espasmo hemifacial

Espasmo hemifacial é um dos mais comuns distúrbios do movimento craniofacial e consiste em movimentos involuntários tônicos ou clônicos, irregulares, dos músculos de um só lado da face (orbicular dos olhos, frontal, risório, zigomático maior), além do platisma. O espasmo hemifacial caracteriza-se por espasmos musculares frequentemente associados à compressão do nervo facial por estruturas vasculares na saída do tronco cerebral⁶.

Distonia oromandibular

Distonia oromandibular caracteriza-se por contrações espasmódicas da musculatura mastigatória (temporal e masseter), facial inferior (orbicular da boca, complexo submentoniano, pterigóideos lateral e medial), lingual, labial e, esporadicamente, cervical (platisma). Os espasmos causam dificuldade para abrir ou fechar a boca devido ao desvio lateral da mandíbula, trismo ou bruxismo e desvio lateral ou superior ou protrusão da língua^{2,7}. Desta forma, dificultam a mastigação, a deglutição e a articulação das palavras e causam limitação funcional e embaraço social para muitos pacientes⁸.

4.2 DISTONIA LARÍNGEA OU DISFONIA ESPASMÓDICA

Distonia laríngea é uma forma de distonia focal que compromete os músculos da prega vocal, da laringe e da faringe envolvidos no processo de vocalização, podendo estar associada à distonia de outros músculos faciais. Existem duas formas de distonia laríngea: adutora e abdutora.

Na distonia adutora, ocorre adução exagerada e irregular da prega vocal, que determina um padrão de voz cansado, com timbre metálico, áspero, tensoestrangulado, do tipo sufocado, com início e término abruptos (voz entrecortada), devido a quebras curtas na fonação. A fala tem redução da maciez e se torna menos compreensível, embora o canto seja usualmente menos afetado do que a fala propriamente dita, exceto nos casos severos.

Na distonia abduutora (forma menos frequente), ocorre contração sustentada dos músculos cricoaritenóideos posteriores, com abdução exagerada da prega vocal. A voz fica reduzida em volume, assoprada ou sussurrada, resultando em segmentos afônicos e dificultando a compreensão^{9,10}.

4.3 DISTONIA CERVICAL OU TORCICOLO ESPASMÓDICO

Distonia cervical é o tipo mais comum de distonia focal. Caracteriza-se por contração involuntária de músculos da região cervical, de forma assimétrica, ocasionando alterações da postura cefálica, tais como desvio lateral, para frente, para trás, rotação ou ainda uma combinação destes movimentos. Além disso, é comum a variação na intensidade dos espasmos, que costumam piorar durante períodos de estresse e de cansaço e melhorar com o repouso ou quando em decúbito dorsal. Dor é uma manifestação comum das distonias cervicais, estando presente em cerca de dois terços dos pacientes^{2,11,12}.

A distonia cervical classifica-se em:

- tipo I - cabeça rotada para um lado com elevação do ombro ipsilateral;
- tipo II - cabeça rotada para um lado;
- tipo III - cabeça inclinada para um lado com elevação do ombro ipsilateral;
- tipo IV - cabeça inclinada para trás.

4.4 DISTONIA DE MEMBRO

Neste tipo de distonia focal, também conhecido como câibra do escrivão, ocupacional ou de tarefa, ocorre uma excessiva contração simultânea de músculos antagonistas do antebraço apenas durante um ato específico, em geral o de escrever. Normalmente, costuma permanecer restrita ao membro que está sendo utilizado, afetando mais frequentemente o grupo de músculos flexores do antebraço¹³, mas o compartimento extensor também pode estar envolvido. Evolução do quadro pode ocorrer, com as contrações musculares sendo desencadeadas pela realização de outros movimentos ou surgindo mesmo durante o repouso. É possível que este distúrbio seja consequência da atividade repetitiva do membro em indivíduos geneticamente predispostos¹⁴.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das formas abaixo, de acordo com os critérios diagnósticos:

- blefaroespasmo;
- distonia laríngea;
- espasmo hemifacial;
- distonia cervical;
- distonia oromandibular;
- câibra do escrivão.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- gravidez ou amamentação;
- hipersensibilidade à TB ou a um de seus componentes;
- doença neuromuscular associada (por exemplo, doenças do neurônio motor, miastenia *gravis*);
- uso concomitante de potencializadores do bloqueio neuromuscular (por exemplo, aminoglicosídeos);
- presença provável de anticorpos contra a TB, definida por perda de resposta terapêutica, após um determinado número de aplicações, em paciente com melhora inicial;
- perda definitiva de amplitude articular por anquilose ou retração tendínea.

7 TRATAMENTO

7.1 FÁRMACO

TB é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio da liberação de acetilcolina, o principal neurotransmissor da placa motora. Provoca interrupção da transmissão neuronal com consequente bloqueio neuromuscular e, por este motivo, é usada em condições que se caracterizam por atividade muscular exagerada, como é o caso das distonias. Após injeção local, a TBA difunde-se pelos músculos e outros tecidos. Seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui com o aumento da distância com relação a esse ponto. Difusão para músculos vizinhos é possível, especialmente quando volumes elevados são utilizados, podendo ocasionar eventos adversos¹⁵.

O uso clínico da TBA teve início na década de 1980 e, desde então, vários estudos, incluindo ensaios clínicos randomizados e controlados e metanálises, têm demonstrado sua eficácia e segurança no tratamento das distonias focais. Este protocolo inclui apresentações comerciais da TBA que, individualmente, tiveram sua eficácia clínica demonstrada no tratamento das distonias focais.

Estão registradas na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), atualmente, três apresentações de TBA, comercializadas por três diferentes laboratórios. Neste protocolo, estas apresentações serão denominadas: TBA-1, TBA-2 e TBA-3.

As apresentações comerciais de TBA têm formas de armazenamento, diluição e doses de administração diferentes. São produtos biológicos com o mesmo mecanismo de ação, mas diferem em seu comportamento farmacocinético. O médico deverá conhecer suas similaridades e diferenças, pois não há uma razão fixa de equipotência entre elas. Não existem unidades-padrão internacionais, e as unidades de uma preparação não são intercambiáveis com as de outra, ou seja, as unidades de uma formulação de toxina são exclusivas para aquele produto.

As doses e os pontos de aplicação são semelhantes entre as formulações de TBA-1 e TBA-3^{16,17}, diferentemente do que ocorre com TBA-2¹⁸. Até o momento, apesar da dificuldade em estabelecer um consenso sobre a proporção mais adequada, a literatura internacional aceita uma proporção de 1:3 ou 1:4 entre a TBA-1 e a TBA-2¹⁹⁻²².

Um ensaio clínico randomizado e cruzado, realizado no Brasil, avaliando a eficácia e a tolerabilidade da TBA-3 em comparação com as da TBA-1 no tratamento do blefaroespasma e do espasmo hemifacial, demonstrou terem ambas eficácia e segurança equivalentes: quando administradas em doses e pontos de aplicação idênticos, apresentaram os mesmos resultados quanto à melhora subjetiva global, ao tempo para início de resposta, à duração da eficácia e à incidência e gravidade dos efeitos adversos¹⁷.

As características das apresentações de TBA estão reproduzidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Apresentações da TBA

	TBA-1	TBA-2	TBA-3
Forma farmacêutica	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável	Pó liofilizado injetável
Número de unidades/frasco	100 U	500 U	100 U
Composição	0,5 mg de albumina humana e 0,9 mg de NaCl	0,125 mg de albumina humana e 2,5 mg de lactose	5 mg de gelatina, 25 mg de dextrano e 25 mg de sacarose
Armazenagem pré-reconstituição	≤ 5 °C em freezer ou 2 - 8 °C em geladeira	2 - 8 °C	2 - 8 °C
Armazenagem pós-reconstituição	2 - 8 °C	2 - 8 °C	2 - 8 °C
Tempo de validade pós-reconstituição	24 horas	8 horas	4 horas

7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Em relação às técnicas de aplicação da TBA, são feitas as seguintes recomendações:

- a aplicação deve ser realizada por médico capacitado;
- utilizar sempre solução salina sem conservantes (soro fisiológico a 0,9%) para a reconstituição;
- evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a reconstituição e a aspiração do

medicamento para a seringa de injeção;

- indicar e modificar as injeções (doses e pontos de aplicação) de acordo com o resultado terapêutico obtido após cada aplicação;
- aplicar as injeções em múltiplos pontos em cada músculo (pelo menos 2 pontos, podendo ser mais nos músculos grandes);
- em adultos, recomenda-se uma dose máxima por aplicação de: TBA-1 = 360 U, TBA-2 = 1.000 U e TBA-3 = 360 U, independentemente do número de músculos envolvidos e do número de pontos de aplicação nos quais será dividida;
- em crianças, recomenda-se uma dose máxima, por sessão de aplicação, de 6 U/kg ou no máximo 360 U de TBA-1 ou TBA-3. A TBA-2 não foi registrada para tratamento das distonias em crianças;
- administrar a TBA em todos os músculos desejados na mesma sessão de aplicação;
- respeitar um intervalo mínimo de 3 meses entre as aplicações de TBA (para diminuir o risco de formação de anticorpos contra a toxina), mesmo que sejam em músculos diferentes;
- considerar o uso de eletromiografia (EMG) para as aplicações de TBA. Segundo a literatura²³, as taxas de melhora são semelhantes entre as aplicações guiadas ou não por EMG, concluindo que seu uso não é necessário na maioria dos pacientes. Mesmo assim, para casos especiais, quando determinados músculos não podem ser adequadamente palpados ou quando o paciente é refratário à abordagem convencional, pode-se utilizar EMG ou eletroestimulação para otimizar a administração da toxina, a critério do Centro de Referência.

7.3 TRATAMENTO DOS TIPOS ESPECÍFICOS DE DISTONIA

Blefaroespasma

Existem vários estudos avaliando a eficácia da TB no tratamento do blefaroespasma. Uma revisão que analisou 55 estudos, com mais de 2.500 pacientes no total²⁴, concluiu ser a TBA altamente efetiva no tratamento desta condição, com uma taxa de sucesso de aproximadamente 90% e duração média de efeito entre 2-3,5 meses. Posteriormente, uma metanálise da literatura gerou uma recomendação com nível de evidência B (dois estudos classe II) para o tratamento do blefaroespasma com TB^{19,25}.

Usualmente administra-se a TBA em 3-5 pontos do músculo *orbicularis oculi*, bilateralmente²⁶. Deve-se evitar a porção central da pálpebra superior, para que não ocorra a indesejada difusão para o músculo elevador da pálpebra, com risco de ptose palpebral. Injeções centrais na pálpebra inferior também devem ser evitadas, sendo que quanto mais próximo da borda palpebral for injetada a toxina, maior o risco de efeitos adversos oculares²⁰. As doses recomendadas para aplicação no músculo *orbicularis oculi* encontram-se reproduzidas na Tabela 2¹⁵.

Tabela 2 - Doses Recomendadas de TBA para Blefaroespasma

	TBA-1 e TBA-3 (U)	TBA-2 (U)
Dose por ponto	2,5 - 5	20
Dose total por olho	10 - 30	40 - 140

Se a resposta clínica inicial for inadequada, as doses podem ser aumentadas em cerca de 2 a 4 vezes. Doses acima de 5 U de TBA-1 ou de TBA-3 por sítio não trazem benefício adicional e não deveriam ser utilizadas^{27,28}. Em pacientes com contração concomitante da região da sobrancelha ou dos demais músculos faciais (síndrome de Meige), injeções em pontos adicionais podem ser aplicadas nos músculos corrugador, frontal, zigomático, risório ou platisma^{29,30}, em doses semelhantes.

Espasmo hemifacial

Poucos ensaios clínicos randomizados e controlados avaliaram o uso de TBA para este tratamento. No entanto, há evidências de que o tratamento com TBA melhora cerca de 88% dos casos²⁴.



Espasmo hemifacial é uma das condições clínicas mais frequentes em ambulatório de distúrbios do movimento, ocasionando desconforto e perda funcional da visão decorrente da contração da musculatura orbicular dos olhos. De acordo com o *Assessment Subcommittee* da Academia Americana de Neurologia, há uma recomendação de grau C para o tratamento do espasmo hemifacial com TB (1 estudo classe II e 1 estudo classe III)²⁵.

As injeções podem ser administradas tanto por via subcutânea quanto intramuscular. A literatura não é conclusiva em relação aos locais de aplicação e às doses-padrão empregadas, mas, usualmente, doses similares às utilizadas no blefaroespasmo são aplicadas no músculo *orbicularis oculi*²⁹ e doses adicionais de 2,5-5 U são administradas nos demais músculos faciais, em geral no nível do malar e da musculatura zigomática³¹. A resposta clínica começa a ser observada cerca de 2 a 4 dias após as injeções e atinge um pico de ação ao fim da primeira semana³², e o efeito persiste por aproximadamente 16 semanas^{30,32,33}. A dose total utilizada é 17,5-50 U de TBA-1 ou TBA-3 ou 50-200 U de TBA-2.

Distonia oromandibular

O tratamento desta condição com TBA requer um detalhado conhecimento da anatomia local. Nos casos em que há abertura da boca, os principais músculos envolvidos são os do complexo submentoniano e pterigóideo lateral. Quando o espasmo é de fechamento da boca, os principais músculos são o masseter, o pterigóideo medial (ou interno) e o temporal.

O tratamento com TBA, em estudos não controlados, promoveu melhora em até dois terços dos pacientes³⁴. As doses recomendadas para este tratamento estão reproduzidas na Tabela 3^{27,34}.

Tabela 3 - Doses Recomendadas de TBA para Distonia Oromandibular

Músculos	TBA-1 ou TBA-3 (U)	TBA-2 (U)
Complexo submentoniano	12,5 - 50	40 - 200
Masseter	25 - 75	75 - 300

Distonia laríngea ou disfonia espasmódica

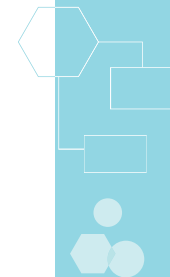
Antes que um paciente seja considerado candidato a injeções com TBA, o diagnóstico de distonia laríngea deve ser confirmado por avaliação neurológica e otorrinolaringológica. Os achados clínicos devem ser documentados por videolaringoscopia e a administração da TBA deve ser executada pelo ou com acompanhamento do otorrinolaringologista.

Na disfonia espasmódica adutora (forma mais comum), o músculo tireoaritrnóideo deve ser localizado e injeções percutâneas de TBA devem ser realizadas através da membrana cricotireoideia, com uma dosagem recomendada de TBA-1 entre 4 e 10 U, de acordo com a severidade da distonia³⁵.

Os benefícios do tratamento com TBA verificados envolvem melhora significativa da severidade dos sintomas sob diversos aspectos, conforme demonstrado por vários estudos, incluindo metanálises^{36,37} e estudos de coorte³⁸. A melhora nos parâmetros fisiológicos, acústicos e autoperceptuais foi estatisticamente significativa, variando a porcentagem em cada medida entre 74%-91%, embora nenhuma diferença tenha sido encontrada entre injeções uni ou bilaterais. A melhora da voz observada inicia após 24-72 horas da aplicação e dura cerca de 4 meses³⁹. O tratamento da distonia laríngea com TB possui recomendação de grau B (1 estudo classe I)²⁵.

Distonia cervical

O tratamento da distonia cervical com TBA possui recomendação de grau A (7 estudos classe I)²⁵. O medicamento propicia melhora significativa da posição anormal da cabeça e da dor, quando comparado com placebo^{40,41}. Cerca de 80% dos pacientes apresentam melhora do desvio postural e 76%-93% têm melhora da dor. A melhora clínica tende a ser observada em torno de 7 dias após a aplicação, porém, em alguns casos, pode levar até 4-8 semanas para aparecer⁴². O pico de resposta ocorre em 4 a 6 semanas e a duração de efeito é de cerca de 3 meses^{43,44}. A correta seleção dos músculos envolvidos, de acordo com o tipo de distonia cervical, é o fator mais importante para a adequada resposta ao tratamento. As doses e os músculos estão sumarizados na Tabela 4¹⁵.

**Tabela 4 - Doses Recomendadas de TBA para Distonia Cervical**

Tipos	Músculos	Pontos de aplicação	TBA-1 ou TBA-3 (U)	TBA-2 (U)
Tipo I - cabeça rotada para um lado com elevação do ombro ipsilateral	Esternocleidomastóideo	mínimo 2	50 - 100	150 - 400
	Elevador da escápula	1 - 2	50	200
	Escaleno mínimo	2	25 - 50	75 - 200
	Esplênio	1 - 3	25 - 75	75 - 300
	Trapézio	1 - 8	25 - 100	75 - 400
Tipo II - cabeça rotada para um lado	Esternocleidomastóideo	mínimo 2 se dose > 25	25 - 100	75 - 400
Tipo III - cabeça inclinada para um lado com elevação do ombro ipsilateral	Esternocleidomastóideo	mínimo 2	25 - 100	75 - 400
	Elevador da escápula	mínimo 2	25 - 100	75 - 400
	Escaleno	mínimo 2	25 - 75	75 - 300
	Trapézio	1 - 8	25 - 100	75 - 400
Tipo IV - cabeça inclinada para trás	Esplênio bilateral	2 - 8	50 - 200	150 - 800
	Trapézio	1 - 8	25 - 100	75 - 400

Cãibra do escritor

Três ensaios clínicos demonstraram melhora significativa da postura ou da dor associada em pelo menos uma das aplicações⁴⁵⁻⁴⁷, determinando uma recomendação de grau B para o uso da TBA no tratamento desta condição (1 estudo classe I e 3 estudos classe III)²⁵. A resposta clínica inicia, aproximadamente, 1 semana após a injeção, com efeito máximo em 2 semanas e duração de cerca de 3 meses. No entanto, apesar do benefício inicial, somente um terço dos pacientes permanece em tratamento continuado por mais de 2 anos⁴⁸. Pacientes do sexo feminino e aqueles com punho em flexão têm melhor prognóstico, enquanto os com tremor distônico associado apresentam resposta pobre¹³. Não há estudos comparativos entre a TBA-1 e a TBA-2 para esta distonia. As doses recomendadas para o tratamento estão apresentadas na Tabela 5¹⁵.

Tabela 5 - Doses Recomendadas de TBA para Cãibra do Escritor

Músculos	TBA-1 ou TBA-3 (U)	TBA-2 (U)
Flexor profundo dos dedos	20 - 40	60 - 120
Flexor ulnar do carpo		
Flexor superficial dos dedos	25 - 50	75 - 150
Flexor radial do carpo		
Flexor longo do polegar	10 - 20	30 - 50
Extensor longo do polegar		
Pronador redondo	20 - 30	60 - 100
Lumbricais/extensor do dedo índice	5 - 10	15 - 30
Extensor comum dos dedos	15 - 25	50 - 75

7.4 TEMPO DE TRATAMENTO

O tempo é indeterminado, devendo o tratamento ser mantido enquanto o paciente apresentar resposta terapêutica e não houver nenhum dos critérios de exclusão. As aplicações devem ocorrer em intervalos de pelo menos 3 meses. Será considerada falha terapêutica o fato de os pacientes não obterem os benefícios esperados com o tratamento ou apresentarem efeitos adversos graves ou que interfiram em suas atividades habituais.

7.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Não há um tratamento que resulte na cura definitiva das distonias. Apenas é possível promover-se um alívio sintomático. Os principais benefícios esperados do tratamento com TBA são:

- diminuição da frequência e severidade dos espasmos;
- diminuição da dor ou desconforto ocasionados pelos espasmos;
- melhora da atividade funcional e da qualidade de vida dos pacientes.



8 MONITORIZAÇÃO

8.1 EFEITOS ADVERSOS

As injeções de TBA são geralmente bem toleradas, não havendo diferenças significativas entre as apresentações comerciais com relação a seus efeitos adversos. Os mais comuns estão relacionados aos locais de injeção ou à fraqueza excessiva dos músculos injetados, a qual, em geral, é transitória, porém pode ter variados graus de intensidade^{28,33}. Seu uso repetido pode causar fraqueza e atrofia dos músculos estriados^{28,49}.

Efeitos adversos sistêmicos são raros e consistem de um quadro semelhante ao viral, que é transitório, mas pode persistir por algumas semanas. Injeções intravasculares acidentais podem ocasionar fraqueza muscular generalizada⁴⁴. Abaixo estão arrolados alguns dos principais efeitos adversos da TBA:

- relacionados aos locais de injeção – sensação dolorosa e equimoses ou hematomas locais;
- relacionados aos músculos periorbitais – os mais comuns são lacrimejamento, fotofobia e irritação ocular. Pode ocorrer fraqueza muscular excessiva, que impossibilita o fechamento ou a abertura dos olhos. Cerca de 10% dos pacientes desenvolvem ptose palpebral, a qual melhora espontaneamente em menos de 2 semanas³³. Outras complicações incluem visão turva, equimoses locais, exotropia ou endotropia (estrabismo) e diplopia. Alguns pacientes relatam redução acentuada do piscamento, provocando olho seco e queratite;
- relacionados aos músculos cervicais – disfagia é o efeito adverso mais comum⁵⁰. Parece haver relação entre o surgimento de disfagia e a difusão de TBA, seja pela aplicação de altas doses, seja pelos músculos injetados. Boca seca, paralisia da prega vocal e fraqueza da musculatura cervical também podem ocorrer. Comprometimento respiratório é um evento adverso grave possível em razão de as injeções serem aplicadas na região cervical, em torno da boca e nas cordas vocais. Pneumotórax é uma complicação rara, potencialmente grave, que pode ocorrer por penetração pleural, ao serem aplicadas injeções cervicais baixas ou na região dorsal.

8.2 CONTRAINDICAÇÕES

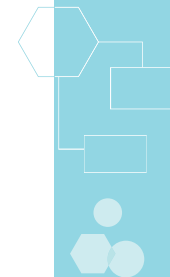
Entre as contraindicações à TB, incluem-se hipersensibilidade a ela ou a um de seus componentes, diagnóstico de miastenia *gravis* ou doenças do neurônio motor. Deve-se evitar a utilização em mulheres grávidas que estejam amamentando, assim como em pacientes em uso de aminoglicosídeos e outros potencializadores do bloqueio neuromuscular. Não se deve administrar TB a pacientes com infecção local na área a ser injetada. Cuidados especiais devem ser tomados nos pacientes com coagulopatia ou em uso de anticoagulantes.

8.3 DESENVOLVIMENTO DE ANTICORPOS CONTRA TBA

Embora a maioria dos pacientes continue a responder às injeções de TBA, alguns se tornam menos responsivos ao longo do tempo, ou até mesmo refratários ao tratamento. Ainda que problemas técnicos, tais como local de aplicação ou dose insuficiente, possam justificar a perda do benefício da resposta, é frequente, entre os médicos aplicadores, atribuir-se o fracasso terapêutico ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes para a TBA. Não existem dados comparando a probabilidade de desenvolver anticorpos anti-TBA entre as diferentes preparações de TBA comercialmente disponíveis. Desta forma, a melhor estratégia para evitar a formação de anticorpos neutralizantes da TBA ainda é buscar sempre a menor dose e o maior intervalo interdoses possível, independentemente da apresentação comercial que estiver em uso.

9 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

O Comitê de Especialistas tem por objetivo assessorar o gestor estadual na avaliação dos casos especiais relacionados ao tratamento com TBA. Deve ser constituído por, no mínimo, dois médicos especialistas em Neurologia/Neurocirurgia e estar inserido no Centro de Referência em Distonias. Quando não for possível ou a critério do gestor, deve contar com profissionais vinculados a instituições de excelência no ensino médico, credenciadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).



10 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a organização de Centros de Referência, a serem habilitados e cadastrados pelo gestor estadual. Estes centros devem ser constituídos por médicos com experiência no tratamento das distonias com TB. Os Centros de Referência permitirão viabilizar uma estrutura de apoio para o sistema de saúde através do atendimento de rotina para pacientes com distonia (aplicações da toxina, reavaliações, etc.) e da avaliação de pacientes que já estejam em tratamento externo e que forem considerados “casos complexos” (seja por dificuldades diagnósticas, por prescrição de doses altas da TBA, seja por periodicidade menor do que a recomendada ou, ainda, por falha terapêutica ou ocorrência de efeitos adversos).

A experiência com a criação de Centros de Referência em Distonias e com a implantação dos protocolos clínicos do Ministério da Saúde para o tratamento com TBA demonstrou, ao longo dos anos, redução significativa nos gastos públicos com o tratamento, além de propiciar uma comunicação ativa e informativa entre a classe médica, contribuindo para o uso racional de medicamentos⁵¹.

11 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Como o tempo de tratamento é indeterminado e o intervalo de aplicação depende do tipo de distonia e da resposta do paciente, o acompanhamento pós-tratamento deve ocorrer a cada aplicação, podendo o paciente ter, ou não, a aplicação subsequente, conforme o item Monitorização.

12 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Casos específicos para os quais a dose prescrita é maior do que a recomendada ou a dose é menor do que o equivalente a um frasco-ampola, devem ser encaminhados para avaliação e aplicação no Centro de Referência.

13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 337-74.
2. Tolosa E, Muñoz E. Idiopathic and symptomatic dystonias. In: Tolosa E, Koller WC, Gershanik OS, editors. Differential diagnosis and treatment of movement disorders. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 53-66.
3. Mauri S, Brogelli S, Alfieri G, Barontini F. Use of botulinum toxin in Meige's disease. Riv Neurol. 1988;58(6):245-8.
4. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51(6):767-72.
5. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. Ann Neurol. 1983;13(4):401-11.
6. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve. 1998;21(12):1740-47.
7. Tolosa ES, Martí MJ. Adult-onset idiopathic torsion dystonias. In: Watts RL, Koller WC, editors. Movement disorders: neurologic principles and practice. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 429-41.
8. Yébenes JG, Pernaute RS, Taberner C. Symptomatic Dystonias. In: Watts RL, Koller WC, editors. Movement disorders: neurologic principles and practice. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 455-75.
9. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Clinical and laboratory characteristics of focal laryngeal dystonia: study of 110 cases. Laryngoscope. 1988;98(6 Pt 1):636-40.
10. Rosenfield DB. Spasmodic dysphonia. Adv Neurol. 1988;50:537-45.
11. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord. 1991;6(2):119-26.
12. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology. 1991;41(7):1088-91.
13. Das CP, Dressler D, Hallett M. Botulinum toxin therapy of writer's cramp. Eur J Neurol. 2006;13(Suppl 1):55-9.



14. Hallett M. The neurophysiology of dystonia. *Arch Neurol*. 1998;55(5):601-3.
15. Moore P, Naumann M. Handbook of botulinum toxin treatment. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003.
16. Tang X, Wan X. Comparison of Botox with a Chinese type A botulinum toxin. *Chin Med J (Engl)*. 2000;113(9):794-8.
17. Rieder CR, Schestatsky P, Socal MP, Monte TL, Fricke D, Costa J, et al. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(1):39-42.
18. Marchetti A, Magar R, Findley L, Larsen JP, Pirtosek Z, Ruzicka E, et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. *Mov Disord*. 2005;20(8):937-44.
19. Nüssgens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997;235(4):197-9.
20. Sampaio C, Ferreira JJ, Simões F, Rosas MJ, Magalhães M, Correia AP, et al. DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A – Dysport and Botox – assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord*. 1997;12(6):1013-8.
21. Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, et al. A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(1):6-12.
22. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):459-62.
23. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology*. 1992;42(4):878-82.
24. Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*. 2001;248(Suppl 1):21-4.
25. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1699-706.
26. Bhidayasiri R, Cardoso F, Truong DD. Botulinum toxin in blepharospasm and oromandibular dystonia: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl 1):21-9.
27. Jankovic J. Blepharospasm and oromandibular-laryngeal-cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. *Adv Neurol*. 1988;50:583-91.
28. Patrinely JR, Whiting AS, Anderson RL. Local side effects of botulinum toxin injections. *Adv Neurol*. 1988;49:493-500.
29. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, Friedman A, Shale HM, Greene PE, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord*. 1987;2(4):237-54.
30. Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci*. 1988;15(3):276-80.
31. Tolosa E, Martí MJ, Kulisevsky J. Botulinum toxin injection therapy for hemifacial spasm. *Adv Neurol*. 1988;49:479-91.
32. Mauriello JA, Coniaris H, Haupt EJ. Use of botulinum toxin in the treatment of one hundred patients with facial dyskinesias. *Ophthalmology*. 1987;94(8):976-79.
33. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. *Ophthalmology*. 1988;95(11):1529-34.
34. Tan EK, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology*. 1999;53(9):2102-7.
35. Teive HA, Scola RH, Werneck LC, Quadros Ad, Gasparetto EL, Sa DS, et al. [Use of botulinum toxin in the treatment of laryngeal dystonia (spasmodic dysphonia): preliminary study of twelve patients]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:97-100. French.
36. Boutsen F, Cannito MP, Taylor M, Bender B. Botox treatment in adductor spasmodic dysphonia: a meta-analysis. *J Speech Lang Hear Res*. 2002;45(3):469-81.
37. Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies. *Int J Lang Commun Disord*. 1998;33 Suppl:327-9.
38. Damrose JF, Goldman SN, Groessl EJ, Orloff LA. The impact of long-term botulinum toxin injections on symptom severity in patients with spasmodic dysphonia. *J Voice*. 2004;18(3):415-22.
39. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope*. 1998;108(10):1435-41.

40. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003633.
41. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology.* 1990;40(8):1213-8.
42. Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(8):633-9.
43. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology.* 1990;40(2):277-80.
44. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, et al. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. *J Royal Soc Med.* 1992;85(9):524-9.
45. Tsui JK, Bhatt M, Calne S, Calne DB. Botulinum toxin in the treatment of writer's cramp: a double blind study. *Neurology.* 1993;43(1):183-5.
46. Yoshimura DM, Aminoff MJ, Olney RK. Botulinum toxin therapy for limb dystonias. *Neurology.* 1992;42(3 Pt 1):627-30.
47. Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord.* 1995;10(4):466-71.
48. Karp BI, Cole RA, Cohen LG, Grill S, Lou JS, Hallett M. Long-term botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. *Neurology.* 1994;44(1):70-6.
49. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(7):920-3.
50. Moore AP, Blumhardt LD. A double blind trial of botulinum toxin "A" in torticollis, with one year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(9):813-6.
51. Picon PD, Guarany FC, Socal MP, Leal MP, Laporte EA, Schestatsky P, et al. Implementation of Brazilian guidelines for botulinum toxin: a three-year follow-up of a cost-reduction strategy in the public health system of Rio Grande do Sul, Brazil. Oral presentation of the 4th Health Technology Assessment International Annual Meeting; 2007 Jun 17-20; Barcelona, Spain.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Toxina Botulínica Tipo A

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **toxina botulínica tipo A**, indicada para o tratamento de **distonias focais e espasmo hemifacial**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- diminuição da frequência e intensidade dos espasmos (contração involuntária do músculo);
- diminuição da dor ou desconforto ocasionados pelas contrações;
- melhora da atividade funcional e da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- o principal efeito desagradável é dor no local de aplicação da injeção;
- os efeitos adversos variam de acordo com o local de aplicação; os mais relatados nas distonias cervicais são tontura, fraqueza geral, cansaço, sonolência, mal-estar geral, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, dor de cabeça, irritabilidade; no blefaroespasma (espasmo de pálpebra) e no espasmo hemifacial, são irritação nos olhos, lacrimejamento, relaxamento e inchaço da pálpebra, visão turva e tonturas.

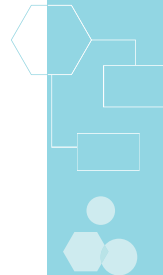
Conforme a marca comercial utilizada, a dose da toxina botulínica pode ser ajustada e devo procurar orientação do médico ou farmacêutico em caso de dúvida.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

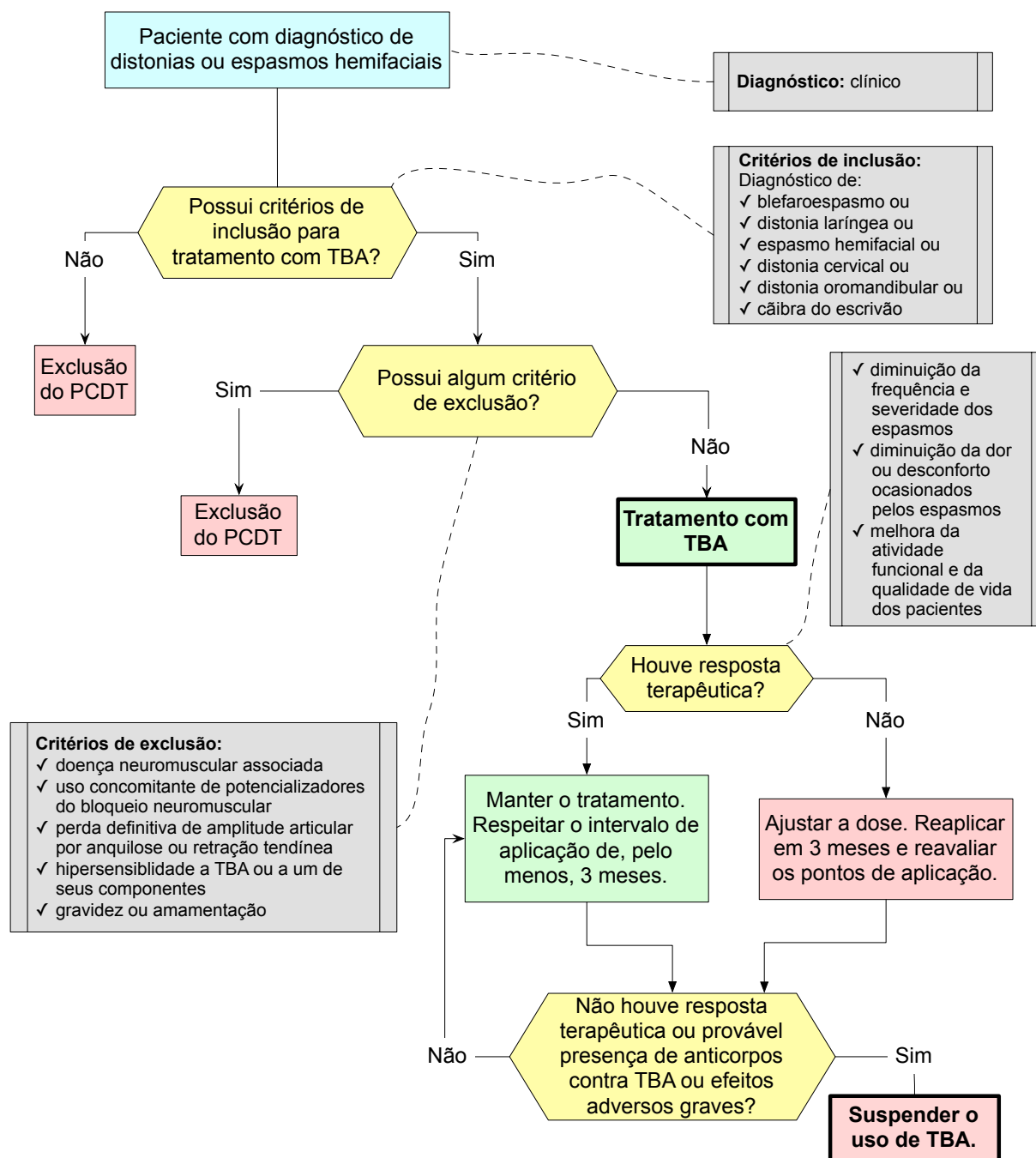
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

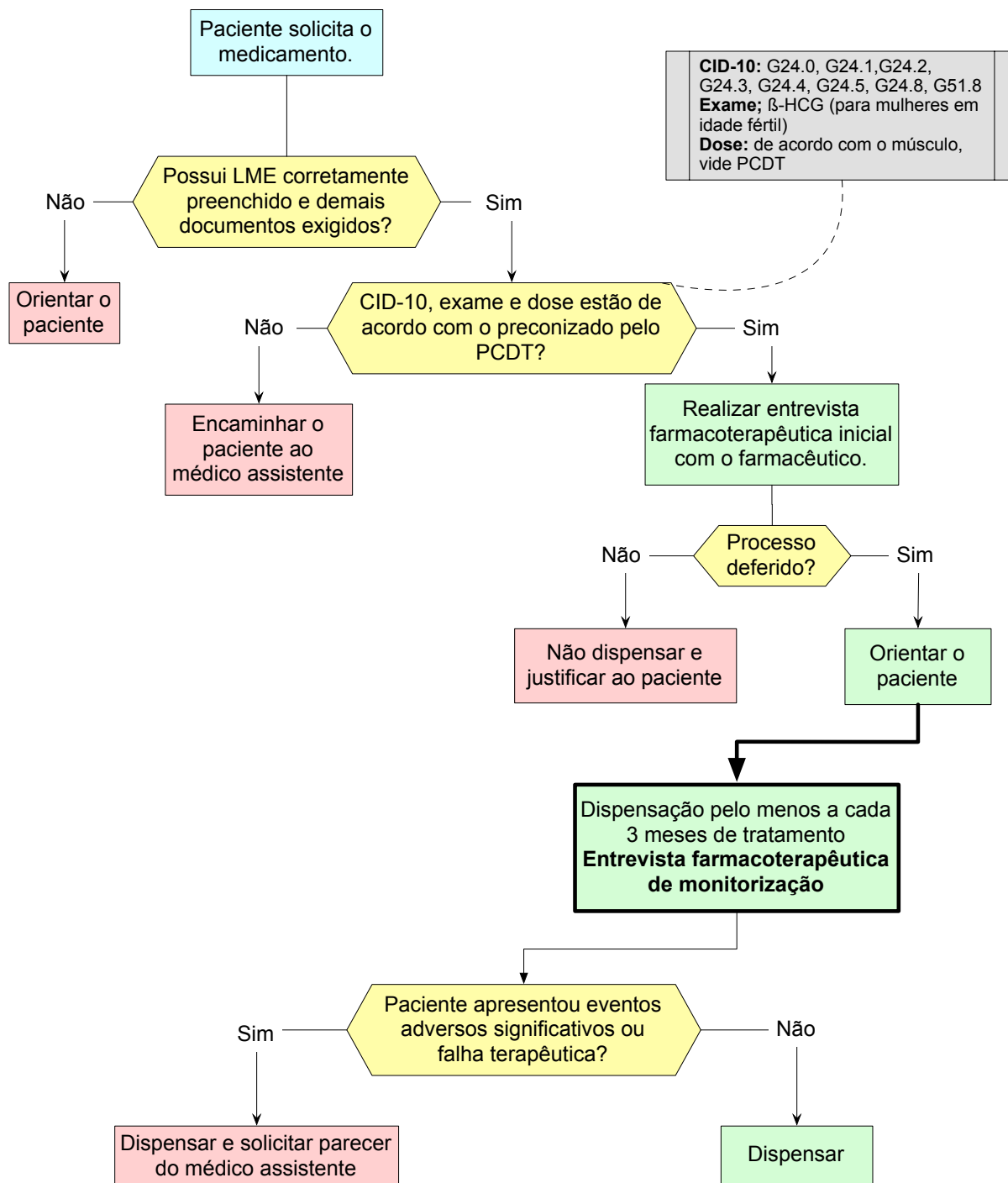
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Distonias Focais e Espasmo Hemifacial



Fluxograma de Dispensação de Toxina Botulínica Distonias Focais e Espasmo Hemifacial



Ficha Farmacoterapêutica

Distonias Focais e Espasmo Hemifacial

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

- 2.1 Qual a classificação da distonia (coletar esta informação no LME)?
- ☐ Focal (envolve músculos de uma região limitada do corpo, por exemplo a face)
 - ☐ Segmentar (envolve grupos musculares contíguos, por exemplo membro superior e ombro)
 - ☐ Hemidistônica (afeta os membros do mesmo lado do corpo)
 - ☐ Multifocal (envolve segmentos corporais não contíguos)
 - ☐ Generalizada (envolve uma perna e o tronco ou ambas as pernas e qualquer outro segmento do corpo)

2.2 Está grávida ou amamentando? ☐ não ☐ sim → critério de exclusão para uso da toxina botulínica

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

(se miastenia *gravis* ou doença do neurônio motor → critério de exclusão para uso da toxina botulínica: reavaliar solicitação do medicamento)

2.4 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Interação potencial da toxina botulínica com aminoglicosídeos e anticoagulantes

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.2

3.2 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

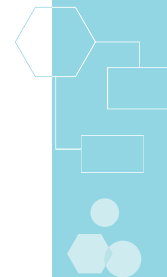


TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣ Conduta

Principais reações adversas já relatadas: variam de acordo com o local de aplicação. Nas distonias cervicais, são tontura, fraqueza, cansaço, mal-estar, sonolência, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, dor de cabeça e irritabilidade. No blefaroespasmo e espasmo hemifacial, são irritação nos olhos, secura dos olhos, visão dupla e turva, lacrimejamento, relaxamento e inchaço da pálpebra, tonturas e fotofobia.

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta do paciente para resolução do evento apresentado**

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO*

	1ª dispensação	2ª dispensação	3ª dispensação	4ª dispensação
Data				
Nome comercial				
Lote/Validade				
Dose prescrita				
Quantidade dispensada				
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)				
Farmacêutico/CRF				
Observações				

* As aplicações devem ocorrer em intervalos de pelo menos 3 meses. A dispensação, portanto, deve ser pelo menos trimestral.



Guia de Orientação ao Paciente

Toxina Botulínica

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DISTONIAS FOCAIS E ESPASMO HEMIFACIAL**.

1 DOENÇA

- É um problema neurológico que leva a uma contração involuntária de um determinado músculo ou de um grupo muscular. Pode ser incapacitante e dolorosa.

2 MEDICAMENTO

- A toxina botulínica tem 3 apresentações comerciais com características diferenciadas, mudando, inclusive, a dose a ser utilizada.
- Este medicamento não cura a doença, mas melhora a qualidade de vida, com diminuição da contração dos músculos, do desconforto e da dor que a doença provoca.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento na geladeira, mas não há necessidade de ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Este medicamento deve ser aplicado pelo médico especialista em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que geralmente não ocasionam muito desconforto. Entre elas incluem-se tontura, fraqueza, cansaço, mal-estar, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, secura e irritação nos olhos, visão dupla e turva, lacrimejamentos, sensibilidade à luz.
- Podem ocorrer dor nos pontos de aplicação e formação de manchas roxas.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

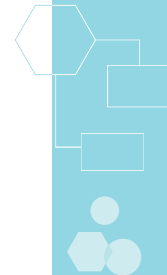
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.
- Não indique ou forneça o medicamento para qualquer outra pessoa.

8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia pelo menos a cada 3 meses, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG



9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA

ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Doença Celíaca

Portaria SAS/MS nº 307, de 17 de setembro de 2009. (Republicada em 26.05.10)



1 INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é autoimune¹, sendo causada pela intolerância permanente ao glúten, principal fração proteica presente no trigo, no centeio, na cevada e na aveia, e se expressa por enteropatia mediada por linfócitos T em indivíduos geneticamente predispostos.

Estudos de prevalência da DC têm demonstrado que ela é mais frequente do que se pensava²⁻¹⁵, mas continua sendo subestimada. A falta de informação sobre a DC e a dificuldade para o diagnóstico prejudicam a adesão ao tratamento e limitam as possibilidades de melhora do quadro clínico. Outra particularidade é o fato de a DC predominar em indivíduos faiodérmicos, embora existam relatos de sua ocorrência em indivíduos melanodérmicos. Pesquisas revelam que a doença atinge pessoas de todas as idades, mas compromete principalmente crianças de 6 meses a 5 anos de idade. Foi também observada frequência maior em pacientes do sexo feminino, na proporção de duas mulheres para cada homem. O caráter hereditário da doença torna imprescindível que parentes em primeiro grau de celíacos se submetam ao teste para sua detecção.

Três formas de apresentação clínica da DC são reconhecidas: clássica ou típica, não clássica ou atípica e assintomática ou silenciosa^{16,17}.

- **Forma clássica ou típica**

Caracteriza-se pela presença de diarreia crônica, em geral acompanhada de distensão abdominal e perda de peso. Os pacientes também podem apresentar diminuição do tecido celular subcutâneo, atrofia da musculatura glútea, falta de apetite, alteração de humor (irritabilidade ou apatia), vômitos e anemia. Esta forma clínica pode ter evolução grave, conhecida como crise celíaca, que ocorre quando há retardo no diagnóstico e na instituição de tratamento adequado, particularmente entre o primeiro e o segundo anos de vida, sendo frequentemente desencadeada por infecção. Esta complicação potencialmente fatal se caracteriza pela presença de diarreia com desidratação hipotônica grave, distensão abdominal por hipopotassemia e desnutrição grave, além de outras manifestações, como hemorragia e tetania.

- **Forma não clássica ou atípica**

Caracteriza-se por quadro mono ou oligossintomático, em que as manifestações digestivas estão ausentes ou, quando presentes, ocupam um segundo plano. Os pacientes podem apresentar manifestações isoladas, como, por exemplo, baixa estatura, anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro por via oral, anemia por deficiência de folato e vitamina B₁₂, osteoporose, hipoplasia do esmalte dentário, artralgias ou artrites, constipação intestinal refratária ao tratamento, atraso puberal, irregularidade do ciclo menstrual, esterilidade, abortos de repetição, ataxia, epilepsia (isolada ou associada à calcificação cerebral), neuropatia periférica, miopatia, manifestações psiquiátricas (depressão, autismo, esquizofrenia), úlcera aftosa recorrente, elevação das enzimas hepáticas sem causa aparente, adinamia, perda de peso sem causa aparente, edema de surgimento abrupto após infecção ou cirurgia e dispepsia não ulcerosa.

- **Forma assintomática ou silenciosa**

Caracteriza-se por alterações sorológicas e histológicas da mucosa do intestino delgado compatíveis com DC, na ausência de manifestações clínicas. Esta situação pode ser comprovada especialmente entre

Consultores: Helena Pimentel, Lídia Ruth Marques Silveira, Maria Inez Pordeus Gadelha, Maria Lúcia Barcellos Pereira e Paula Regla Vargas

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

grupos de risco para a DC, como, por exemplo, parentes em primeiro grau de pacientes celíacos, e vem sendo reconhecida com maior frequência nas últimas duas décadas, após o desenvolvimento dos marcadores sorológicos para a doença.

A dermatite herpetiforme, considerada DC da pele, que se apresenta com lesões cutâneas do tipo bolhoso e intensamente pruriginoso, se relaciona também com intolerância permanente ao glúten.

2 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- K90.0 Doença celíaca

3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes que apresentarem as condições abaixo:

- sintomas ou sinais das formas clássica e não clássica de DC;
- indivíduos de risco, entre os quais a prevalência de DC é esperada como consideravelmente maior do que a da população geral: parentes em primeiro grau (pais e irmãos) de pacientes com DC¹⁸⁻²¹;
- indivíduos com anemia por deficiência de ferro refratária à reposição de ferro oral²², com redução da densidade mineral óssea²³⁻²⁴, com atraso puberal ou baixa estatura sem causa aparente²⁵⁻²⁶;
- indivíduos com doenças autoimunes, como diabetes melito insulino dependente²⁷, tireoidite autoimune²⁸, deficiência seletiva de IgA²⁹, síndrome de Sjögren³⁰, colestase autoimune³¹, miocardite autoimune³²;
- indivíduos com síndromes de Down³³, com síndrome de Turner³⁴ ou de Williams³⁴;
- indivíduos com infertilidade³⁵, com história de aborto espontâneo³⁶ ou com dermatite herpetiforme³⁷.

4 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico definitivo da DC é imprescindível a realização de endoscopia digestiva alta com biópsia de intestino delgado, devendo-se obter no mínimo 4 fragmentos da porção mais distal do duodeno (pelo menos da segunda ou terceira porção) para exame histopatológico do material biopsiado, considerado o padrão-ouro no diagnóstico da doença³⁴.

Os marcadores sorológicos são úteis para identificar os indivíduos que deverão submeter-se à biópsia de intestino delgado, especialmente aqueles com ausência de sintomas gastrointestinais, com doenças associadas à DC e com parentes em primeiro grau assintomáticos. Estes marcadores também são úteis para acompanhar o tratamento do paciente celíaco, como, por exemplo, na detecção de transgressão à dieta. Os 3 principais testes sorológicos para detecção da intolerância ao glúten incluem as dosagens de anticorpos anti gliadina, antiendomísio e antitransglutaminase.

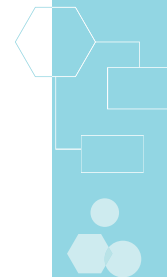
Com relação ao anticorpo anti gliadina, descrito por Haeney e cols. em 1978 e determinado pela técnica de ELISA, deve-se considerar que a especificidade do anticorpo da classe IgA (71%-97% nos adultos e 92%-97% nas crianças) é maior do que a da classe IgG (50%) e que a sensibilidade é extremamente variável em ambas as classes^{38,39}.

O anticorpo antiendomísio da classe IgA, descrito por Chorzelski e cols. em 1984, baseia-se na técnica de imunofluorescência indireta. Apresenta alta sensibilidade (entre 88%-100% nas crianças e entre 87%-89% nos adultos), sendo baixa em crianças com menos de 2 anos, e também alta especificidade (91%-100% nas crianças e 99% nos adultos)^{38,39}. No entanto, é um teste que depende da experiência do examinador, tem menor custo/benefício e é mais trabalhoso do que a técnica de ELISA⁴⁰.

Com relação ao anticorpo antitransglutaminase da classe IgA, descrito por Dieterich e cols. em 1997, e obtido pelo método de ELISA, deve-se observar que o teste apresenta altas sensibilidade (92%-100% em crianças e adultos) e especificidade (91%-100%)³⁸.

Em resumo, para detecção da intolerância ao glúten, há superioridade do anticorpo antiendomísio e do anticorpo antitransglutaminase, ambos da classe IgA, principalmente o anticorpo antitransglutaminase recombinante humana IgA, em relação ao anti gliadina. Considerando a maior facilidade de dosagem do anticorpo antitransglutaminase, aliada a elevadas sensibilidade e especificidade na população pediátrica e adulta, este é o teste sorológico de escolha para avaliação inicial dos indivíduos com suspeita de intolerância ao glúten⁴⁰.

Deve-se destacar que a deficiência de imunoglobulina A é responsável por resultados falso-negativos dos testes sorológicos antiendomísio e antitransglutaminase da classe IgA. Por este motivo, indicam-se como testes



diagnósticos iniciais as dosagens séricas simultâneas do anticorpo antitransglutaminase da classe IgA e da imunoglobulina A. Convém enfatizar que, até o momento, os marcadores sorológicos para DC não substituem o exame histopatológico do intestino delgado, que continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da doença. Os testes sorológicos serão considerados testes diagnósticos iniciais, por identificarem os indivíduos a serem encaminhados à biópsia duodenal. No entanto, é de ressaltar que há indicação de biópsia para indivíduos com sintomas ou sinais de DC, mas com marcadores sorológicos negativos, principalmente se integrarem grupo de risco.

Em relação à biópsia de intestino delgado, para que a interpretação histológica do fragmento seja fidedigna, é fundamental o intercâmbio entre o médico endoscopista e o médico responsável direto pelo doente – de preferência médico experiente em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica – com o médico patologista. A orientação do fragmento de biópsia pelo endoscopista e a inclusão correta do material em parafina pelo histotecnologista são de extrema importância para a avaliação anatomopatológica dos fragmentos biopsiados.

O papel do endoscopista no diagnóstico da doença pela biópsia de intestino delgado é fundamental, e a execução da técnica deve ser impecável. Os fragmentos para biópsia poderão ser retirados da segunda ou terceira porção do duodeno ou das porções ainda mais distais do intestino delgado que o endoscópio consiga atingir. Deve haver cuidado com a manipulação dos fragmentos; por se tratar de amostra muito delicada, facilmente está sujeita a se desintegrar, impossibilitando a análise histológica. Além disso, é imprescindível que cada fragmento seja colocado, separadamente, em papel de filtro, com o correto posicionamento (num total de 4 fragmentos em seus respectivos papéis de filtro) dentro de um frasco com formol.

A lesão clássica da DC consiste em mucosa plana ou quase plana, com criptas alongadas e aumento de mitoses, epitélio superficial cuboide, com vacuolizações, borda estriada borrada, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e lâmina própria com denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos. Marsh⁴¹, em 1992, demonstrou haver uma sequência da progressão da lesão da mucosa do intestino delgado na DC:

- estágio 0 (padrão pré-infiltrativo) – com fragmento sem alterações histológicas e, portanto, considerado normal;
- estágio I (padrão infiltrativo) – a arquitetura da mucosa apresenta-se normal, com aumento do infiltrado dos linfócitos intraepiteliais (LIE);
- estágio II (lesão hiperplásica) – caracterizado por alargamento das criptas e aumento do número de LIEs;
- estágio III (padrão destrutivo) – há presença de atrofia vilositária, hiperplasia críptica e aumento do número de LIEs;
- estágio IV (padrão hipoplásico) – caracterizado por atrofia total com hipoplasia críptica, considerada forma possivelmente irreversível.

Nos últimos anos, alguns autores têm tentado aperfeiçoar este critério, tanto na valorização do grau de atrofia vilositária⁴², quanto na padronização do número de LIEs consideradas aumentadas⁴²⁻⁴⁵.

A alteração da mucosa intestinal do tipo Marsh III, que se caracteriza pela presença de atrofia vilositária, demonstra evidência de associação com a DC^{43,44}, embora não seja lesão patognomônica da doença. A primeira padronização do diagnóstico da DC foi proposta pela Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica em 1969⁴⁵. Este critério recomendava realizar a primeira biópsia diagnóstica e, a seguir, 2 anos de dieta sem glúten e biópsia de controle; caso esta fosse normal, seria necessária a instituição de dieta com glúten por 3 meses ou até o aparecimento de sintomas, e a realização da terceira biópsia que, se mostrasse alterações compatíveis com DC, comprovaria definitivamente a doença. Caso não houvesse alteração nesta última biópsia, o paciente deveria permanecer em observação por vários anos, pois poderia tratar-se de erro diagnóstico ou retardo na resposta histológica.

Em 1990, após a introdução dos testes sorológicos e melhor experiência com a doença, a mesma Sociedade modificou estes critérios, dispensando a provocação e a terceira biópsia na maioria dos pacientes⁴⁷. Haveria exceções quando o diagnóstico fosse estabelecido antes dos 2 anos de idade ou quando houvesse dúvida com relação ao diagnóstico inicial, como, por exemplo, falta evidente de resposta clínica à dieta sem glúten, não realização de biópsia inicial ou biópsia inadequada ou não típica da DC⁴⁷.



5 FLUXO PARA O DIAGNÓSTICO DA DOENÇA CELÍACA

Na evidência de sintomas ou sinais das formas clássicas e atípicas da DC e para indivíduos de risco, deve-se solicitar, simultaneamente, dosagem do anticorpo antitransglutaminase recombinante humana da classe IgA (TTG) e da imunoglobulina A (IgA). Se ambas se mostrarem normais, o acometimento dos indivíduos pela DC é pouco provável no momento. Entretanto, na forte suspeita de DC, deve-se encaminhar o paciente para Serviço de Referência em Gastroenterologia Pediátrica ou Clínica para melhor avaliação quanto à realização de biópsia de intestino delgado.

Em parente em primeiro grau acometido de DC, ou com diagnóstico de doença autoimune ou doença não autoimune relacionada à DC, deve-se repetir a dosagem do TTG no futuro. Se a dosagem do anticorpo antitransglutaminase (TTG) for anormal, o indivíduo deverá ser encaminhado a serviço de Clínica Médica, Gastroenterologia ou Pediatria com vistas à realização de biópsia do intestino delgado. Se TTG for normal, mas a dosagem de IgA estiver alterada, deve ser considerada a possibilidade de resultado falso-negativo pela presença de imunodeficiência primária, e o indivíduo deverá ser encaminhado a serviço de Clínica Médica, Gastroenterologia ou Pediatria com vistas à realização de biópsia do intestino delgado. Se o exame histopatológico for positivo para lesão clínica da mucosa intestinal da DC, confirma-se o diagnóstico da doença.

Por último, TTG anormal, IgA normal e biópsia de intestino delgado negativa excluem o diagnóstico de DC, e o resultado da dosagem de TTG deve ser considerado falso-positivo. Contudo, o exame histopatológico deve ser revisto e, se realmente for negativo, ou seja, se estiver ausente a lesão clássica da mucosa do intestino delgado, deve-se considerar o achado endoscópico como lesão em mosaico (acometimento em *patchy*) e indicar nova biópsia intestinal com a obtenção de múltiplos fragmentos. Se, novamente, o padrão histológico não for de DC, a existência da doença é pouco provável.

6 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

O tratamento da DC consiste em dieta sem glúten, devendo-se, portanto, excluir da alimentação tudo o que contenha trigo, centeio, cevada e aveia, por toda a vida⁴⁸.

Com a instituição de dieta totalmente sem glúten, há normalização da mucosa intestinal e das manifestações clínicas. Porém, no caso de diagnóstico tardio, pode haver alteração da permeabilidade da membrana intestinal por longo período de tempo e a absorção de macromoléculas poderá desencadear quadro de hipersensibilidade alimentar, resultando em manifestações alérgicas⁴⁹. Este quadro deve ser considerado quando o indivíduo não responde adequadamente à dieta sem glúten e apresenta negatividade nos exames sorológicos para DC.

É necessário destacar que as deficiências nutricionais decorrentes da má-absorção dos macronutrientes e micronutrientes, por exemplo, deficiência de ferro, de ácido fólico, de vitamina B₁₂ e de cálcio, devem ser diagnosticadas e tratadas. Assim, deve-se atentar para a necessidade de terapêutica medicamentosa adequada para correção destas deficiências.

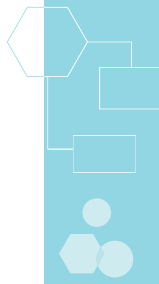
O dano nas vilosidades da mucosa intestinal pode ocasionar deficiência na produção das dissacaridases na dependência do grau de seu acometimento. Por isso, deve-se verificar a intolerância temporária a lactose e sacarose, que reverte com a normalização das vilosidades⁵⁰.

Há relatos de uma série de manifestações não malignas associadas à DC, tais como osteoporose, esterilidade e distúrbios neurológicos e psiquiátricos⁵¹. Dentre as doenças malignas, são relatadas associações com adenocarcinoma de intestino delgado, linfoma e carcinoma de esôfago e faringe⁵². O risco das manifestações está associado com a inobservância à dieta isenta de glúten e ao diagnóstico tardio, como nos sintomas neurológicos⁵³.

Portanto, justifica-se a prescrição de dieta totalmente isenta de glúten por toda a vida a todos os indivíduos com DC, independentemente das manifestações clínicas. A dieta deve ser rigorosa, pois transgressões sucessivas poderão desencadear um estado de refratariedade ao tratamento⁵⁰.

A dieta imposta é restritiva, difícil e permanente, ocasionando alterações na rotina dos indivíduos e de sua família. Devido ao caráter familiar da desordem, aproximadamente 10% dos parentes dos celíacos podem apresentar a mesma doença⁵⁴.

Também enfatiza-se a necessidade da atenção multidisciplinar e multiprofissional aos indivíduos com DC, pois, além dos cuidados médicos, eles podem precisar de atendimento por profissionais de Nutrição, Psicologia e Serviço Social de forma individualizada e coletiva^{54,55}.



7 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A regulação do acesso é um componente essencial para a organização da rede assistencial e garantia de atendimento aos pacientes. Facilita as ações de controle e avaliação, que incluem, entre outras, a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES) e o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada *versus* autorizada, valores apresentados *versus* autorizados *versus* pagos) e, como verificação do atendimento, os resultados do teste de detecção e da biópsia duodenal e as consultas de acompanhamento. Ações de auditoria devem verificar *in loco*, por exemplo, a existência e a observância da regulação do acesso assistencial, a compatibilidade da cobrança com os serviços executados, a abrangência e a integralidade assistenciais e o grau de satisfação dos pacientes.

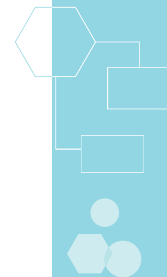
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farrel, R.J.; Kelly, C.P. Current concepts: celiac sprue. The New England Journal of Medicine. v. 346, n. 3, p. 180-188, 2002.
2. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001;120:636-51.
3. Catassi C, Fabiani E, Räscher IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. Acta Paediatr 1996;85:29-35.
4. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of Celiac Disease among Children in Finland. N Engl J Med 2003;348:2517-24.
5. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med 2003;163:286-92.
6. Catassi C, Ratsch I, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? Lancet 1999;354(9179):647-8.
7. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003;15:475-8.
8. Polanco I, Jasinski C, De Rosa S. Coeliac disease in Argentina and Uruguay. In: Auricchio S, Visakorpi JK eds. Common food intolerances I: Epidemiology of coeliac disease. Dyn Nutr Res. Basel: Karger, 1993;2:57-63.
9. Araya M, Mondragon A, Perez-Bravo F, et al. Celiac disease in a Chilean population carrying Amerindian traits. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000;31:381-6.
10. Gomez JC, Selvaggio G, Pizarro B, et al. Value of a screening algorithm for celiac disease using tissue transglutaminase antibodies as first level in a population-based study. Am J Gastroenterol 2002;97:2785-90.
11. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JCM, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. Am J Gastroenterol 2000;95:689-92.
12. Melo SBC, Fernandes MI, Peres LC, et al. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, state of São Paulo, Brazil. Dig Dis Sci 2006; 51:1020-5.
13. Oliveira RP, Sdepanian VL, Barreto JA, et al. High prevalence of celiac disease in Brazilian blood donor volunteers based on screening by IgA anti-tissue transglutaminase antibody. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19(1):43-9.
14. Pratesi R, Gandolfi L, Garcia SG, et al. Prevalence of coeliac disease: unexplained age-related variation in the same population. Scand J Gastroenterol 2003;38:747-50.
15. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. World J Gastroenterol. 2006 Oct 28;12(40):6546-50.
16. Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes-Neto U. Doença Celíaca: a evolução dos conhecimentos desde sua centenária descrição original até os dias atuais. Arq Gastroenterol 1999;36:244-57.
17. Sdepanian VL, Morais MB, Fagundes-Neto U. Doença celíaca: características clínicas e métodos utilizados no diagnóstico de pacientes cadastrados na Associação dos Celíacos do Brasil. J Pediatr 2001;77:131-8.
18. Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, et al. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1994;19:304-9.
19. Nunes CRS, Medeiros EHGR, Leser P, et al. Dosagem do anticorpo antigliadina em parentes de primeiro grau de pacientes celíacos. Arq Gastroenterol 1998;35:69-73.
20. Kotze LM, Utiyama SR, Nishihara RM, et al. Antiendomysium antibodies in Brazilian patients with celiac disease

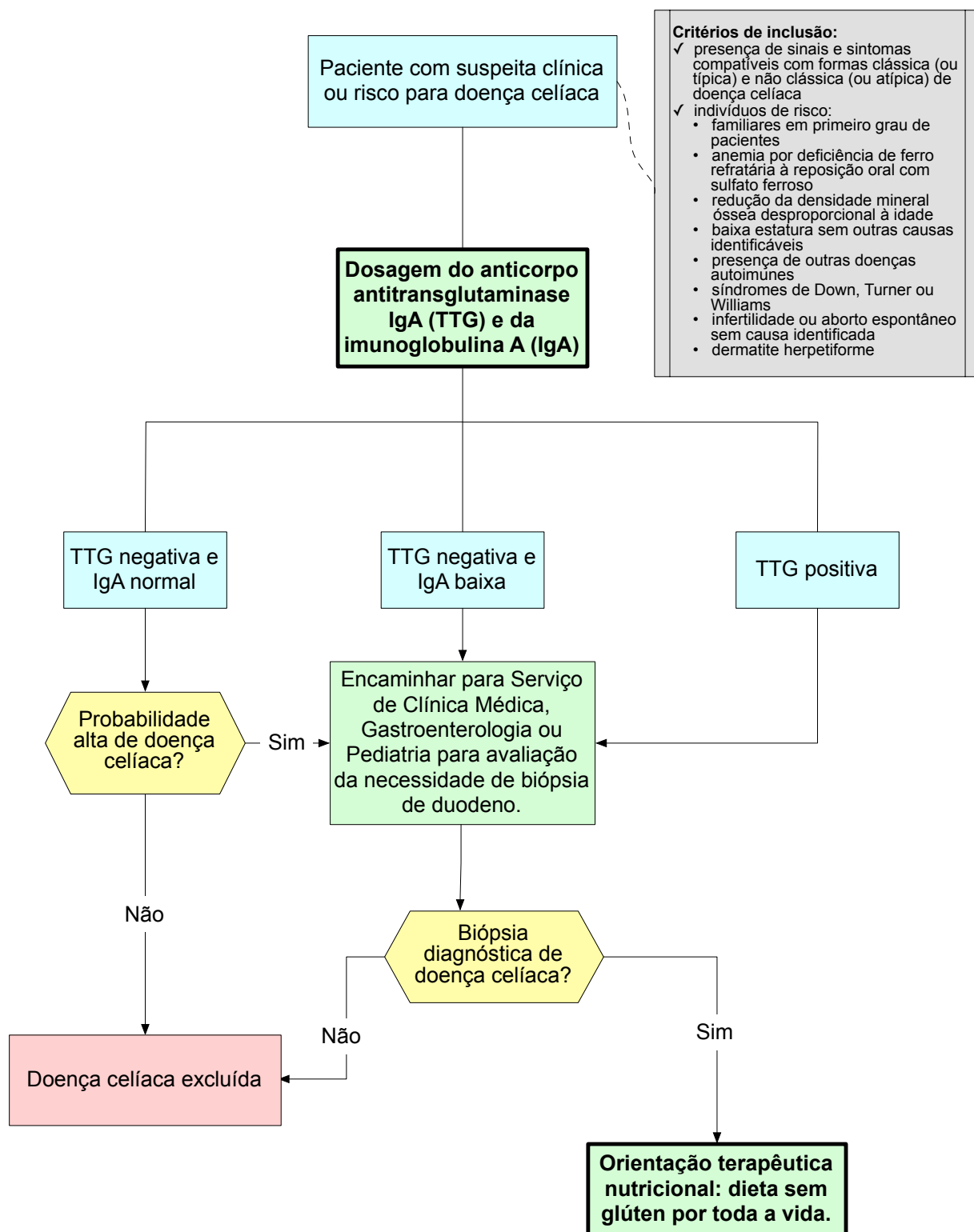


- and their first –degree relatives. *Arq Gastroenterol* 2001;38:94-103.
21. Laranjeira MS. Prevalência de doença celíaca em parentes de primeiro grau de pacientes com doença celíaca em São Paulo – Brasil [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – UNIFESP; 2005.
 22. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, et al. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:228-33.
 23. Sdepanian VL, de Miranda Carvalho CN, de Moraes MB, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in children and adolescents with celiac disease on a gluten-free diet in Sao Paulo, Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:571-6.
 24. Mpra S, Barera G. Bone mass and bone metabolism in pediatric gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:129-40.
 25. Bonamico M, Scire G, Mariani P, et al. Short stature as the primary manifestation of monosymptomatic celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:12-6.
 26. Oliveira MC, Reis FJ, Chagas AJ, et al. Study of intestinal malabsorption diseases as cause of monosymptomatic short stature. *J Pediatr* 1998;74:213-6.
 27. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002;109:833-8.
 28. Mulder CJ, Tytgat GN, Groenland F, et al. Combined coeliac disease and thyroid disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:939-40.
 29. Savilahti E, Pelkonen P, Visakorpi JK. IgA deficiency in children: A clinical study with special reference to intestinal findings. *Arch Dis Child*, 46:665, 1971.
 30. Szodoray P, Barta Z, Lakos G, et al. Coeliac disease in Sjögren's syndrome-a study of 111 Hungarian patients. *Rheumatol Int* 2004;24:278–82.
 31. Lawson A, West J, Aitha GP, et al. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:401-5.
 32. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, et al. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002; 105:2611-8.
 33. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, et al. Antitissue transglutaminase and antithyroid autoantibodies in children with Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:170-4.
 34. National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128:S1-S9.
 35. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999;14:2759-61.
 36. Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:567-74.
 37. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.
 38. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
 39. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-94.
 40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Nota Técnica de Revisão Rápida – Diagnóstico Sorológico da Doença Celíaca. Brasília, 2009. 6p. (mimeo)
 41. MARSH MN. Gluteu, majorhistocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluteusensitivity (celiac sprue). *Gastroentecnology*. 1992; 102(01);330-54
 42. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
 43. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-63.
 44. Meijer JW, Wahab PJ, Mulder CJ. Small intestinal biopsies in celiac disease: duodenal or jejunal? *Virchows Arch* 2003;442:124-8.
 45. Hayat M, Cairns A, Dixon MF, et al. Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal? *J Clin Pathol* 2002;55:393-4.
 46. Meewisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.

47. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990;65:909-11.
48. Sdepanian VL, Scaletsky ICA, Fagundes-Neto U, et al. Assessment of gliadin in supposedly gluten-free foods prepared and purchased by celiac patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:65-70.
49. Ferreira, C.T.; Seidman, E. Food allergy: a practical update from the gastroenterological viewpoint. Jornal de Pediatria, v.83, n.1, p 7-20, 2007.
50. Beyer, P.L. Terapia clínica nutricional para distúrbios do trato gastrointestinal baixo. IN: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.. Krause alimentos, nutrição & dietoterapia. 10ª ed. São Paulo, Roca, cap.31. p 643-670, 2002.
51. Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. Acta Paediatr 1996;85:68-75.
52. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, et al. Italian Working Group on Coeliac Disease and Non-Hodgkin's-Lymphoma. Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease. JAMA 2002;287:1413-9.
53. Siqueira Neto, J.I.; Costa, A.C.L.V.; Magalhães, F.G.; Silva, G. S.. Neurological manifestations of celiac disease. Arquivos Neuropsiquiatr, v.62, n.4, p. 969-972, 2004.
54. Fragoso Arbelo, Trini; Díaz Lorenzo, Tamara; Pérez Ramos, Elvira; Milán Pavón, Rebeca; Luaces Fragoso, Ernesto. Importancia de los aspectos psicosociales en la enfermedad celíaca / Importance of psychosocial aspects in celiac disease. Rev. cuba. med. gen. integr;18(3), mayo-jun. 2002.
55. Santos, S.V.; Fagulha, T. Síndrome nefrótica e doença celíaca na infância: perspectiva da criança sobre a relação que os outros estabelecem com ela. Psicologia, saúde e doenças – ano/vol II, nº 2, pags. 27 41, Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde, Lisboa, 2001.



Fluxograma de Diagnóstico Doença Celíaca



Doença de Parkinson

Portaria SAS/MS nº 228, de 10 de maio de 2010. (Republicada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para doença de Parkinson foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo. Foram analisados todos os estudos disponíveis e selecionados para avaliação metanálises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplos-cegos publicados até 31/07/2009.

Na base Medline/Pubmed AND Ovid Medline:

“treatment” AND “Parkinson’s disease”; “drug therapy” AND “Parkinson’s disease”

Na base Cochrane:

“levodopa”; “dopamine agonist”; “pramipexol”; “bromocriptine”; “cabergolina”; “catechol-O methyltransferase inhibitors”; “amantadine”; “selegiline”; “anticholinergics”

2 INTRODUÇÃO

Doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. Tem distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes socioeconômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade¹.

Do ponto de vista patológico, DP é uma doença degenerativa cujas alterações motoras decorrem principalmente da morte de neurônios dopaminérgicos da substância nigra que apresentam inclusões intracitoplasmáticas conhecidas com corpúsculos de Lewy. Suas principais manifestações motoras incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada e anormalidades posturais². No entanto, as alterações não são restritas à substância nigra e podem estar presentes em outros núcleos do tronco cerebral (por exemplo, núcleo motor dorsal do vago), córtex cerebral e mesmo neurônios periféricos, como os do plexo mioentérico³. A presença de processo degenerativo além do sistema nigroestriatal pode explicar uma série de sintomas e sinais não motores, tais como alterações do olfato, distúrbios do sono, hipotensão postural, constipação, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e demência, dentre outros⁴.

Por ser uma doença progressiva, que usualmente acarreta incapacidade grave após 10 a 15 anos, tem elevado impacto social e financeiro, particularmente na população mais idosa. Estima-se que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo o tratamento cerca de 3 a 4 vezes mais caro para pacientes na fase avançada da doença^{5,6}.

Somente na década de 60, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes com DP, surgiu o primeiro tratamento com sucesso, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas terapias efetivas. A introdução de levodopa representou o maior avanço terapêutico na DP, produzindo benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade por esta doença. No entanto, logo após a introdução do medicamento, se tornou evidente que o tratamento por longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos, que incluem flutuações motoras, discinesias e complicações neuropsiquiátricas^{7,8}. Além disto, com a progressão da doença, os pacientes passam a apresentar manifestações que não respondem adequadamente à terapia com levodopa, tais como episódios de congelamento, instabilidade postural, disfunções autonômicas e demência.

Consultores: Carlos Roberto de Mello Rieder, Vitor Tumas, Vanderci Borges, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

As manifestações motoras da DP podem ser explicadas de maneira simplificada pelo modelo no qual o estriado possui um papel-chave dentro das vias motoras cerebrais. O processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e, conseqüentemente, a alterações motoras. Este modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram. Existem atualmente vários modos de intervenção farmacológica sintomática^{4,7-9}:

- levodopa *standard* ou com formulações de liberação controlada, em associação com inibidor da levodopa decarboxilase;
- agonistas dopaminérgicos;
- inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B);
- inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT);
- anticolinérgicos;
- antilutamatérgicos.

O objetivo inicial do tratamento deve ser a redução da progressão dos sintomas. Uma vez que o tratamento sintomático seja requerido, os medicamentos devem produzir melhora funcional com um mínimo de efeitos adversos e sem indução do aparecimento de complicações futuras. Este protocolo não pretende propor uma maneira única de tratamento dos pacientes com DP, mas, sim, servir de diretriz, apontando vantagens e desvantagens de diferentes opções terapêuticas disponíveis, especialmente quanto à eficácia e segurança.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G20 Doença de Parkinson

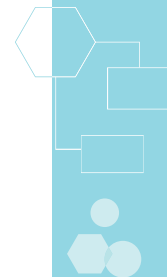
4 DIAGNÓSTICO

A evolução da doença, a gravidade e a progressão dos sintomas variam enormemente de um paciente para outro⁴. Não se dispõe, até o momento, de teste diagnóstico para a doença. Embora neurologistas geralmente concordem que o diagnóstico da DP requer a identificação de alguma combinação dos sinais motores cardinais (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada, anormalidades posturais), uma classificação clínica padrão ainda não foi obtida.

Estudos têm demonstrado as dificuldades na diferenciação clínica entre DP e outras síndromes parkinsonianas. Avaliando-se à necropsia 100 cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos como portadores de DP, houve confirmação anatomopatológica em somente 75% dos casos¹⁰. No entanto, quando revisados os diagnósticos patológicos e clínicos de 143 casos vistos por neurologistas especializados em distúrbios de movimento do *National Hospital for Neurology and Neurosurgery* de Londres, o valor preditivo positivo do diagnóstico clínico aumentou para 98,6%¹¹. Atualmente, os critérios do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido são os mais utilizados para o diagnóstico.¹²

Com base nestes critérios, o paciente terá diagnóstico de DP se apresentar lentidão dos movimentos (bradicinesia), 1 critério necessário e pelo menos 3 critérios de suporte positivo. Segundo o Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido¹², os critérios podem ser divididos nos 3 grupos apresentados a seguir.

- Critérios necessários para diagnóstico de DP
 - bradicinesia (e pelo menos um dos seguintes sintomas abaixo)
 - rigidez muscular
 - tremor de repouso (4-6 Hz) avaliado clinicamente
 - instabilidade postural não causada por distúrbios visuais, vestibulares, cerebelares ou proprioceptivos
- Critérios negativos (excludentes) para DP
 - história de AVC de repetição
 - história de trauma craniano grave
 - história definida de encefalite
 - crises oculogíricas



- tratamento prévio com neurolépticos
 - remissão espontânea dos sintomas
 - quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos
 - paralisia supranuclear do olhar
 - sinais cerebelares
 - sinais autonômicos precoces
 - demência precoce
 - liberação piramidal com sinal de Babinski
 - presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante
 - resposta negativa a altas doses de levodopa
 - exposição a metilfeniltetraperidínio
- Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (3 ou mais são necessários para o diagnóstico)
 - início unilateral
 - presença de tremor de repouso
 - doença progressiva
 - persistência da assimetria dos sintomas
 - boa resposta a levodopa
 - presença de discinesias induzidas por levodopa
 - resposta a levodopa por 5 anos ou mais
 - evolução clínica de 10 anos ou mais

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem os critérios para o diagnóstico clínico de DP segundo o Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido¹².

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem critérios negativos para o diagnóstico clínico da DP segundo o Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido¹² e aqueles com contraindicação ou intolerância a medicamento especificado neste protocolo.

7 TRATAMENTO

A natureza progressiva da DP e suas manifestações clínicas (motoras e não motoras), associadas a efeitos colaterais precoces e tardios da intervenção terapêutica, tornam o tratamento da doença bastante complexo.

Estima-se que a taxa de morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra situa-se ao redor de 10% ao ano¹³. Consequentemente, com o tempo, a sintomatologia parkinsoniana piora e a necessidade de medicamentos sintomáticos aumenta. O grau de resposta aos medicamentos vai decrescendo com a progressão da doença e novos sintomas vão surgindo. Um objetivo desejado seria reduzir ou interromper esta progressão.

Prevenção primária não é possível devido à ausência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, à parte o envelhecimento ou transmissão genética em raras famílias. Prevenção secundária, uma vez que a DP tenha sido diagnosticada, busca reduzir a progressão, parar ou mesmo reverter a morte neuronal.

Em resumo, o tratamento da DP deve visar à redução da progressão da doença (neuroproteção) e o controle dos sintomas (tratamento sintomático). Os critérios de inclusão para estas circunstâncias e a orientação sobre que medicamento antiparkinsoniano deve ser utilizado serão discutidos a seguir.

7.1 PREVENÇÃO DA PROGRESSÃO DA DOENÇA

Com base em várias vias bioquímicas que poderiam ter participação na morte neuronal,



diversos fármacos são potenciais candidatos ao papel de neuroprotetor. No entanto, ensaios clínicos controlados e randomizados para mostrar neuroproteção na DP são controversos⁹. Não há como medir diretamente a perda neuronal *in vivo*, e não se tem claro como a sintomatologia se correlaciona com a morte neuronal. Além disso, é difícil separar clinicamente efeito sintomático de efeito protetor. Um desfecho clínico comumente utilizado, por exemplo, é o momento em que o paciente virgem de tratamento apresenta piora funcional e necessita da introdução de levodopa.

Selegilina e vitamina E foram estudadas com este desfecho e se verificou que selegilina retardava a necessidade de levodopa quando comparada com placebo, resultado inicialmente interpretado como neuroproteção¹⁴. Entretanto, foi subsequentemente observado que, quando o tratamento com selegilina era interrompido, esta diferença desaparecia, indicando que o fármaco tinha um efeito leve e não sustentado, mas que era suficientemente grande para retardar o início da administração de levodopa¹⁵. Porém, nos estudos randomizados e controlados, realizados para testar a neuroproteção na DP com medicamentos como vitamina E, selegilina, ou bromocriptina, constatou-se que nenhum deles produziu evidências definitivas para neuroproteção^{16,17}.

Mais recentemente, inibidores da MAO-B foram investigados com este objetivo e se mostraram melhores do que placebo na fase inicial da doença¹⁸. Sua introdução na fase mais tardia melhorou o desempenho motor, o que poderia sugerir um efeito neuroprotetor¹⁹. Entretanto, quando comparados com entacapona, não mostraram diferença significativa quanto à melhora dos sintomas²⁰.

Em resumo, neuroproteção na DP é uma meta ainda não atingida até o momento e nenhum medicamento pode ter recomendação na prática clínica com este propósito.

7.2 TRATAMENTO SINTOMÁTICO

É recomendável instituir tratamento sintomático no momento do diagnóstico. Pacientes com incapacidade funcional causada por sintomas parkinsonianos também devem receber tratamento sintomático. A definição de incapacidade funcional deve ser considerada em bases individuais, pois existirão distintas implicações funcionais para diferentes indivíduos.

A escolha do medicamento mais adequado deverá levar em consideração fatores como estágio da doença, sintomatologia presente, ocorrência de efeitos colaterais, idade do paciente, medicamentos em uso e seu custo.

Para pacientes com DP sem tratamento prévio

Sintomas leves sem prejuízo funcional

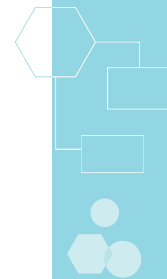
A decisão de utilizar ou não algum medicamento nesta situação depende mais do próprio paciente. Não há evidências clínicas de efeito neuroprotetor com selegilina. O tratamento inicial com este fármaco visa obter benefícios sintomáticos em pacientes com sintomas leves (sem prejuízo para atividades de vida diária)¹⁴⁻¹⁶. Da mesma forma, amantadina tem efeito sintomático modesto e é bem tolerada, podendo ser usada nesta situação.

Anticolinérgicos são utilizados como terapia inicial, especialmente nos casos em que o tremor é a manifestação predominante em pacientes mais jovens e sem disfunção cognitiva, pois apresentam vários efeitos colaterais, especialmente nos indivíduos mais velhos²¹.

Tendo em vista a maior ocorrência de efeitos adversos com estes medicamentos, levodopa é o fármaco inicial, especialmente para indivíduos idosos e/ou com algum grau de comprometimento cognitivo, para os quais se deve tentar evitar a administração de anticolinérgicos.

Sintomas com prejuízo funcional

Se os sintomas produzirem graus de incapacidade e o tratamento dopaminérgico for necessário, tanto levodopa quanto agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados^{21,22}. Levodopa é o medicamento mais efetivo no controle dos sintomas da DP, especialmente rigidez e bradicinesia. A consistência de efeito nos mais de 30 anos de experiência valida sua utilização clínica. Em estudos randomizados e controlados, levodopa mostrou ser mais eficaz no controle dos sintomas motores do que os agonistas dopaminérgicos^{17,23}. Tem sido sugerido que levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância nigra e, portanto, aumentar a progressão da doença²⁴, porém não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar esta hipótese²⁵. Pelo contrário, o estudo ELLDOPA²⁶ (*Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease*)



demonstrou a segurança de levodopa e desfez as hipóteses de neurotoxicidade do fármaco. Este estudo foi composto por 4 braços (1 com placebo e 3 com doses diferentes de 150, 300 e 600 mg de levodopa). Transcorridas 40 semanas de tratamento e uma interrupção de 2 semanas, observou-se diferença na avaliação motora favorável a qualquer das 3 doses de levodopa em relação ao placebo. A partir dos resultados obtidos, concluiu-se que, se o objetivo é garantir um bom controle funcional do indivíduo, não se deve retardar o início de levodopa. No entanto, o maior problema com seu uso é o aparecimento das flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado. A ocorrência de discinesias está relacionada principalmente com doses altas de levodopa, por isto o ideal seria empregar doses mais baixas.

“Flutuações motoras” se referem a respostas motoras flutuantes à administração da levodopa, com encurtamento da duração de seu efeito (fenômeno do *wearing off*) e interrupção súbita de sua ação, levando a uma situação “resposta-falta de resposta” (fenômeno *on-off*) ao medicamento. Pacientes mais jovens são particularmente mais vulneráveis ao aparecimento destes sintomas²². As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens e 44% dos mais velhos após 5 anos de tratamento²⁷.

Prevenção de flutuações motoras e discinesias

Um dos benefícios teóricos dos agonistas dopaminérgicos sobre a dopamina é uma meia-vida longa, resultando em menor estimulação pulsátil dos receptores de dopamina, o que poderia reduzir o risco do desenvolvimento de flutuações motoras e discinesias. De fato, pacientes tratados com levodopa apresentam maior número de flutuações motoras e discinesias do que os tratados com pramipexol e cabergolina^{28,29}. No entanto, estas diferenças entre agonistas e levodopa parecem desaparecer a longo prazo, pois estudos com mais de uma década de seguimento sugerem que os pacientes acabam tendo a mesma frequência de complicações motoras independentemente do tratamento que receberam nos primeiros anos da doença^{30,31}. Com base nestes dados, tem sido recomendado que indivíduos mais jovens iniciem o tratamento sintomático com os agonistas da dopamina, por apresentarem maior risco das complicações motoras com levodopa^{21,22,32}. Porém, se os sintomas motores não forem bem controlados com doses adequadas de agonistas dopaminérgicos, levodopa deve ser logo adicionada a eles.

Vários agonistas dopaminérgicos foram estudados para o tratamento da DP³³⁻³⁵. Pramipexol mostrou-se superior ao placebo em estudos de nível I.

Há circunstâncias nas quais é preferível iniciar-se o tratamento sintomático com levodopa ao invés de com agonistas dopaminérgicos^{21,22}:

- idade – deve ser considerada quando o tratamento com antiparkinsonianos for iniciado. Se, por um lado, pacientes mais jovens apresentam risco elevado de flutuações induzidas por levodopa, pacientes com mais de 70 anos possuem poucas chances de desenvolver complicações motoras com a administração do fármaco;
- presença de comorbidades – pode também determinar a escolha do medicamento a ser adotado inicialmente. O tratamento com agonistas dopaminérgicos está associado com maior número de efeitos adversos, incluindo alucinações, sonolência e hipotensão postural;
- presença de prejuízo cognitivo – torna levodopa o medicamento de escolha.

O emprego de levodopa de liberação controlada, visando a obtenção de uma estimulação de receptores da dopamina de forma mais continuada, não reduz a taxa de complicações motoras futuras após 5 anos em relação ao tratamento com levodopa de apresentação padrão³⁴.

Para pacientes com DP em uso de levodopa

No tratamento de pacientes em fase avançada da doença, que já se encontram em tratamento com levodopa, vários medicamentos mostraram-se eficazes em estudos randomizados e controlados com placebo, entre eles bromocriptina^{36,37}, cabergolina³⁷, pramipexol^{38,39}, tolcapona e entacapona^{39,40,41}. Devido ao risco de hepatotoxicidade, monitorização da função hepática é obrigatória nos usuários de tolcapona. O tratamento com este inibidor da COMT somente será uma opção terapêutica se não houver controle com outros medicamentos⁹.



Apesar dos agonistas dopaminérgicos apresentarem diferenças farmacocinéticas e distintos sítios de ligação, os agonistas oralmente ativos são muito similares⁹. A cabergolina não está autorizada na ANVISA para o tratamento da DP.

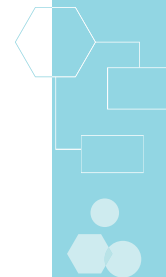
Tratamento das complicações motoras

Alguns anos após o tratamento com levodopa, as complicações motoras se tornam frequentes e acarretam pioras funcionais aos pacientes. Elas compreendem as flutuações motoras, conhecidas como fenômenos de *wearing-off* e *on-off*, e discinesias ou movimentos involuntários.

Vários trabalhos mostram que os agonistas dopaminérgicos são capazes de reduzir as flutuações motoras. Estudo randomizado e controlado com placebo sugere que pramipexol^{38,49} é eficaz em reduzir o tempo do dia em que o paciente permanece no período *off*. Outros agonistas (bromocriptina e cabergolina) são considerados de baixa eficácia⁹. Os inibidores da COMT, tolcapona e entacapona, são outra categoria de medicamentos eficazes na redução das flutuações motoras^{42,43}.

Para controle das discinesias induzidas por levodopa, o objetivo é reduzi-las sem piora do quadro motor. Para isto, a alternativa é associar um agonista dopaminérgico e reduzir a dose de levodopa. Amantadina é outra opção por ser um medicamento comprovadamente eficaz em controlar discinesias^{44,45}.

Na Tabela 1 estão apresentados o resumo dos medicamentos utilizados na doença de Parkinson e os respectivos efeitos esperados.

**Tabela 1 - Medicamentos e Efeitos Esperados**

Medicamento	Controle sintomático do parkinsonismo	Prevenção das complicações motoras	Controle das complicações motoras
Levodopa/ Carbidopa Levodopa/ Benserazida	Levodopa com eficácia claramente estabelecida no controle sintomático da DP ²⁶	Sem evidência	Levodopa padrão e levodopa de liberação lenta igualmente eficazes na melhora dos sintomas motores ^{36,46}
Bromocriptina	Em monoterapia em pacientes na fase inicial da DP, é considerada possivelmente eficaz no controle sintomático da doença, porém é menos eficaz do que levodopa ^{17,47} . Não existem evidências suficientes para comparar sua eficácia à de outros agonistas dopaminérgicos. Não há evidência para o uso combinado com levodopa em pacientes na fase inicial da DP estáveis, sem flutuações motoras ⁴⁸ . É eficaz quando usada em pacientes com DP avançada em levodopaterapia com flutuações motoras ⁹ .	Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces ⁴⁸	Possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras em pacientes com DP em levodopoterapia ⁴⁸
Pramipexol	Em monoterapia em pacientes sem tratamento prévio, é eficaz no controle dos sintomas motores nos primeiros 2 anos da doença ^{23,49} . Em pacientes com doença avançada em uso de levodopa, mostrou-se eficaz no controle das complicações motoras <i>on-off</i> e reduziu a dose diária de levodopa necessária ^{39,49} . Não deve ser utilizado como primeira escolha em indivíduos idosos ou com prejuízo cognitivo ou funcional grave; levodopa deve ser o medicamento de primeira linha. Pode ser utilizado como monoterapia em pacientes jovens com risco maior do aparecimento de discinesias ou como medicamento associado a levodopa em pacientes com flutuações motoras, especialmente se associadas com discinesias.	Possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras precoces ²³	Eficaz no manejo das complicações motoras em pacientes com DP avançada. Diminui o período <i>off</i> em 1 a 2 h/dia ^{39,49} . Em pacientes com insuficiência renal, optar por agonistas com metabolismo hepático.
Selegilina	É eficaz no controle sintomático da doença quando usada em monoterapia ¹⁴ na fase inicial.	Sem evidência	Não há evidência suficiente de que previna ou controle as complicações motoras da DP ⁴⁸ .
Amantadina	É possivelmente eficaz no controle sintomático da doença tanto em monoterapia quanto associada a anticolinérgicos ou levodopa, especialmente fase inicial. Os estudos, entretanto, apresentam qualidade metodológica moderada e não avaliam a dimensão dos efeitos nem a duração dos benefícios usados em fases avançadas no tratamento das discinesias.	Sem evidência	Eficaz na redução das discinesias a curto prazo, sendo os dados inadequados para avaliação desse benefício a longo prazo ^{44,45} . Em relação à diminuição das flutuações motoras, não há evidências suficientes para seu uso.
Tolcapona/ Entacapona	São eficazes no controle sintomático da doença quando usadas em associação com levodopa em pacientes sem ou com mínimas complicações motoras ⁴⁸ .	Sem evidência	Quando administradas concomitantemente com levodopa, são eficazes no manejo das flutuações motoras. Aumentam o período <i>on</i> e diminui o tempo <i>off</i> ⁴⁶ .
Biperideno/ Triexifenidil	Controle dos sintomas iniciais em pacientes jovens, especialmente quando tremor é manifestação predominante ²¹ .	Sem evidência	Não deve ser utilizado em idosos ou pacientes com prejuízo cognitivo.



8 FÁRMACOS

- Levodopa/carbidopa: comprimidos de 200/50 mg e 250/25 mg
Levodopa/benserazida: comprimidos ou cápsulas 100/25 mg e comprimidos de 200/50 mg
- Bromocriptina: comprimidos ou cápsulas de liberação retardada de 2,5 e 5 mg
- Pramipexol: comprimidos de 0,125, 0,25 e 1 mg
- Amantadina: comprimidos de 100 mg
- Biperideno: comprimidos de 2 mg e comprimidos de liberação controlada de 4 mg
- Triexifenidil: comprimidos de 5 mg
- Selegilina: comprimidos de 5 e 10 mg
- Tolcapona: comprimidos de 100 mg
- Entacapona: comprimidos de 200 mg

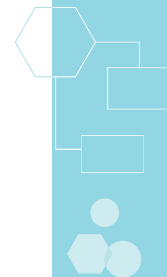
9 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Levodopa/carbidopa: a dose inicial recomendada é de 250/25 mg/dia, dividida em pelo menos 2 administrações.
- Levodopa/benserazida: a dose recomendada é de 200/50 mg/dia, dividida em pelo menos 2 administrações.
As doses vão sendo ajustadas subsequentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz para a maioria dos pacientes é de 600-750 mg/dia de levodopa.
- Bromocriptina: a dose recomendada é de 7,5 a 70 mg/dia e deve ser aumentada conforme resposta clínica e tolerabilidade⁴⁸.
- Pramipexol: a dose recomendada é de 2-4,5 mg/dia, dividida em 3 administrações diárias. Recomenda-se o aumento gradual da dose. Iniciar com 0,125 mg, 3 vezes ao dia, e aumentar a cada 5-7 dias sucessivamente para 0,75 mg/dia; 1,5 mg/dia; 2,25 mg/dia; 3mg/dia; 3,75 mg/dia; 4,5 mg/dia.
- Amantadina: a dose inicial recomendada é de 100 mg, 2 vezes ao dia; aumentar, se necessário, até 400 mg/dia. Não descontinuar abruptamente, devendo ser a retirada gradual em 1-2 semanas.
- Biperideno: a dose terapêutica situa-se entre 2 e 8 mg/dia.
- Triexifenidil: a dose inicial recomendada é de iniciar com doses de 0,5 a 1 mg/dia, podendo ser aumentada até 15 mg/dia.
O tratamento com anticolinérgico não deve ser interrompido abruptamente devido ao risco de efeito rebote e piora do parkinsonismo.
- Selegilina: a dose recomendada é de 5 a 10 mg/dia.
- Tolcapona: a dose recomendada é de 100 mg 3 vezes ao dia, sendo a dose máxima recomendada de 600 mg.
- Entacapona: a dose recomendada é de 200 mg, 4 a 10 vezes ao dia.

Combinação de fármacos

Na DP, frequentemente é necessária a combinação de fármacos de diferentes classes para melhor controle dos sintomas. As combinações mais utilizadas são as seguintes^{8,50,51}:

- associação de anticolinérgicos – presença de tremor refratário a levodopa e/ou a agonistas dopaminérgicos em indivíduos sem contraindicações para o uso dos mesmos;
- associação de agonistas dopaminérgicos a levodopa – no momento em que começam a ocorrer as flutuações motoras, a associação de um agonista dopaminérgico (medicamentos com meia-vida superior à de levodopa) pode auxiliar no controle das flutuações;
- associação de inibidores da COMT a levodopa – os inibidores da COMT sempre devem ser utilizados com esta associação, pois não possuem efeito antiparkinsoniano se usados sem levodopa;
- associação de agonistas dopaminérgicos a levodopa com inibidores da COMT – pacientes com flutuações motoras graves não controladas com nenhum dos regimes acima;
- associação de amantadina a levodopa – a amantadina, além da possibilidade de uso em monoterapia na fase inicial da doença, é utilizada em pacientes com flutuações motoras e discinesias por melhorar as discinesias;
- associação de inibidores da MAO (selegilina) a levodopa – também utilizada para aumentar a biodisponibilidade da levodopa na presença de flutuações motoras.



10 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

DP é uma doença de caráter progressivo e irreversível, necessitando, portanto, de tratamento continuado. À medida que a doença avança, aumenta o risco de aparecimento de demência e psicose associada ao tratamento. Nesta situação, devem ser mantidas as menores doses possíveis de levodopa capazes de controlar sintomas motores. Medicamentos como anticolinérgicos, inibidores da MAO, amantadina, agonistas dopaminérgicos e inibidores da COMT devem ser retirados nesta sequência, na tentativa de melhorar o estado mental.

11 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora dos sintomas motores e da qualidade de vida

12 MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos efeitos adversos deve ser feita com questionamento clínico. Em caso de aparecimento de efeitos adversos significativos que comprometam a qualidade de vida dos pacientes, deve ser feito ajuste de dose, interrupção do tratamento ou troca de medicamento.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso de levodopa a curto prazo são náuseas, vômitos, anorexia, sonolência, hipotensão postural, insônia, agitação. A longo prazo, ocorrem flutuações motoras e discinesias.

Com o uso de bromocriptina, mais comumente ($> 1\%$) podem ocorrer cefaleia, tontura, náusea, vômitos, hipotensão ortostática, fadiga, anorexia, constipação, congestão nasal. Menos comumente ($< 1\%$) podem ocorrer arritmias, alopecia, insônia, paranoia, depressão, convulsões, sonolência diurna incontrolável, psicoses e alucinações. Agonistas dopaminérgicos ergolínicos também podem associar-se a fibrose de válvulas cardíacas, pleuropulmonar e peritoneal. É necessária monitorização para estes efeitos adversos, especialmente o cardíaco, com ecocardiografia pelo menos anual.

Com o uso de pramipexol, os efeitos adversos gerais são náuseas, vômitos, anorexia, hipotensão postural, edema, tontura, alucinações, delírios, sonolência excessiva diurna e transtornos do impulso (jogo patológico, hipersexualidade e outras formas de compulsão). Na presença de alucinações, sonolência excessiva diurna e transtornos do impulso, está recomendada a redução das doses ou até a retirada do medicamento em casos mais graves.

Com o uso de amantadina, os efeitos adversos mais frequentes são alucinações visuais, confusão mental, insônia, alterações do sono como pesadelos, livedo reticular e edema dos membros inferiores. Deve-se ter cuidado com a administração da amantadina em pacientes que apresentem função renal alterada, pois 90% de sua excreção é pela urina.

Com o uso de biperideno e triexifenidil, os efeitos adversos podem ser periféricos, como secura da boca, turvação visual e retenção urinária; os efeitos colaterais centrais são alteração de memória, confusão mental e alucinações. Portanto, o uso em pacientes idosos deve ser evitado.

Com o uso de selegilina, os efeitos adversos ($> 1\%$) incluem fraqueza, náuseas, dor abdominal, boca seca, hipotensão ortostática e insônia. Menos comumente ($< 1\%$) podem ocorrer hipertensão, palpitação, arritmias, angina, edema periférico, síncope, alucinações, tontura, confusão, cefaleia, ansiedade, depressão, *rash*, fotossensibilidade, constipação, perda de peso, anorexia, diarreia, noctúria, hiperplasia prostática, retenção urinária, disfunção sexual, tremor, coreia, discinesias, visão borrada.

13 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes devem ser diagnosticados em serviços especializados em Neurologia e Geriatria. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



16 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanner C, Hubble J, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In *Movement Disorders: Neurologic principles and Practice*. Watts RL, Koller WC, editors. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 137-52.
2. Paulson H, Stern M. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In *Movement Disorders: Neurologic principles and Practice*. Watts RL, Koller WC, editors. New York: McGraw-Hill; 1997. p. 183-200.
3. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197-211.
4. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373(9680):2055-66.
5. Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O, Oertel WH. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1998;13(2):249-54.
6. Siderowf AD, Holloway RG, Stern MB. Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: determining the value of interventions. *Mov Disord*. 2000;15(3):439-45.
7. Lang AE. When and how should treatment be started in Parkinson disease? *Neurology*. 2009;72(7 Suppl):S39-43.
8. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*. 2009;72(21 Suppl 4):S1-136.
9. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. *Lancet*. 2002;359(9317):1589-98.
10. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42(6):1142-6.
11. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*. 2002;125(Pt 4):861-70.
12. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
13. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):314-9.
14. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med*. 1989;321(20):1364-71.
15. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(3):176-83.
16. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, Malapira T, Koller W, Hubble J, et al. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995;38(5):771-7.
17. Comparisons of therapeutic effects of levodopa, levodopa and selegiline, and bromocriptine in patients with early, mild Parkinson's disease: three year interim report. Parkinson's Disease Research Group in the United Kingdom. *BMJ*. 1993;307(6902):469-72.
18. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002;59(12):1937-43.
19. Olanow CW, Rascol O, hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1268-78.
20. Rascol O, Brooks DJ, Melames E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, et al. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005;365(9463):947-54.
21. Miyasaki JM, Martin W, Suchowesky O, Weiner WJ, Lang AE. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2002;58(1):11-7.
22. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;58(4 Suppl 1):S79-86.
23. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. *Parkinson Study Group. JAMA*. 2000;284(15):1931-8.
24. Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology*. 1996;47(6 Suppl 3):S184-95.
25. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, Calne D, Chase T, De Yebenes J, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord*. 1999;14(6):911-3.
26. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351(24):2498-508.

27. Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology*. 1991;41(2 Pt 1):202-5.
28. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1484-91.
29. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs*. 1998;55 (Suppl 1):23-30.
30. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007;22(16):2409-17.
31. Katzenschlager R, Head J, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Evans A, Lees AJ, et al. Fourteen-year final report of the randomized PDRG-UK trial comparing three initial treatments in PD. *Neurology*. 2008;71(7):474-80. Epub 2008 Jun 25.
32. Silver DE, Ruggieri S. Initiating therapy for Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(6 Suppl 6):S18-22; discussion S44-8.
33. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagù S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. *Neurology*. 1999;53(3):573-9.
34. Block G, Liss C, Reines S, Irr J, Nibbelink D. Comparison of immediate-release and controlled release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. A multicenter 5-year study. The CR First Study Group. *Eur Neurol*. 1997;37(1):23-7.
35. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capildeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. *Neurology*. 1999;53(5):1012-9.
36. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. *Neurology*. 1997;49(4):1060-5.
37. Hutton JT, Koller WC, Ahlskog JE, Pahwa R, Hurtig HI, Stern MB, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of cabergoline taken once daily in the treatment of Parkinson's disease. *Neurology*. 1996;46(4):1062-5.
38. Pinter MM, Pogarell O, Oertel WH. Efficacy, safety, and tolerance of the non-ergoline dopamine agonist pramipexole in the treatment of advanced Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled, randomised, multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(4):436-41.
39. Adler CH, Singer C, O'Brien C, Hauser RA, Lew MF, Marek KL, et al. Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa. Tolcapone Fluctuator Study Group III. *Arch Neurol*. 1998;55(8):1089-95.
40. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Nomecomt Study Group. *Neurology*. 1998;51(5):1309-14.
41. Waters CH, Kurth M, Bailey P, Shulman LM, LeWitt P, Dorflinger E, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. The Tolcapone Stable Study Group. *Neurology*. 1997;49(3):665-71.
42. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, et al. Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Tolcapone Fluctuator Study Group I. *Neurology*. 1997;48(1):81-7.
43. Ruottinen HM, Rinne UK. Entacapone prolongs levodopa response in a one month double blind study in parkinsonian patients with levodopa related fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60(1):36-40.
44. Snow BJ, Macdonald I, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol*. 2000;23(2):82-5.
45. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998;50(5):1323-6.
46. Dupont E, Andersen A, Boas J, Boisen E, Borgmann R, Helgetveit AC, et al. Sustained-release Madopar HBS compared with standard Madopar in the long-term treatment of de novo parkinsonian patients. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(1):14-20.
47. Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. *Mov Disord*. 2002;17 (Suppl 4):S1-166.

48. Staal-Schreinemachers AL, Wesseling H, Kamphuis DJ, vd Burg W, Lakke JP. Low-dose bromocriptine therapy in Parkinson's disease: double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1986;36(2):291-3.
49. Shannon KM, Bennett JP Jr, Friedman JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. The Pramipexole Study Group. *Neurology*. 1997;49(3):724-8.
50. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):983-95.
51. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*. 2005;20(5):523-39.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Bromocriptina, Pramipexol, Amantadina, Triexifenidil, Selegilina, Tolcapona e Entacapona

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **bromocriptina, pramipexol, amantadina, triexifenidil, selegilina, tolcapona e entacapona**, indicados para o tratamento de **doença de Parkinson**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas motores da doença;
- diminuição do risco de ocorrência de complicações motoras;
- diminuição do tremor, da lentidão dos movimentos, da rigidez e da produção excessiva de saliva, além da melhora da marcha e da fala.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes medicamentos:

- os riscos na gravidez ainda não estão bem estabelecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico sem interromper o tratamento;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou a componentes da formulação;
- efeitos adversos da bromocriptina – náuseas, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações digestivas, secura da boca, perda de apetite, nariz entupido, tonturas ao levantar, alterações dos batimentos do coração, inchaço de pés, queda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, problemas nos pulmões;
- efeitos adversos da pramipexol – cansaço, fraqueza, movimentos do corpo não usuais, alucinações, insônia, náusea, vômitos, esquecimento, confusão, tonturas ao levantar, visão dupla, dificuldade para engolir, febre, aumento da frequência urinária, dor muscular ou nas juntas, reações paranoides (como medo e desconfiança), constipação, secura na boca, sonhos anormais, perda de apetite, perda de peso, diminuição do apetite sexual, rinite, reações alérgicas de pele. Efeitos adversos menos frequentes incluem dificuldade para respirar, inchaço nas pernas e braços e perda de controle para urinar;
- efeitos adversos da amantadina – náuseas, perda de apetite, tontura, insônia, nervosismo, agitação, dificuldade de concentração, dor de cabeça, perda de memória, alteração da concentração, depressão, pesadelos, risco de suicídio, constipação, boca seca, diarreia, fadiga, sonolência, irritação nos olhos, aumento dos movimentos do corpo, respiração curta, aumento da pressão arterial, palpitação, retenção urinária, alergias de pele, diminuição das células brancas e vermelhas no sangue, febre, inchaço de tornozelos, problemas no coração, tontura ao levantar. Efeitos adversos mais raros incluem euforia, diminuição do apetite sexual, vômitos e cansaço;
- efeitos adversos da triexifenidil – reações alérgicas na pele, confusão, problemas na visão, prisão de ventre, dificuldade ou dor para urinar, boca seca, sensibilidade aumentada dos olhos à luz, náuseas, vômitos. Reações menos frequentes ou raras incluem dor de cabeça, perda de memória, nervosismo, cansaço, tonturas ao levantar, dor de estômago, inflamação da boca ou língua, dificuldade para dormir;
- efeitos adversos da selegilina – aumento dos movimentos não usuais do corpo, dor no peito, alterações nos batimentos do coração, dificuldade para respirar, inchaço, alucinações, desorientação, agitação, nervosismo, ansiedade, dor de cabeça, aumento da pressão arterial, tonturas ao levantar, prisão de ventre, diarreia, dificuldade ou dor para urinar, sangramento gastrointestinal, fezes escurecidas, dor intensa no estômago, alteração de

comportamento, irritabilidade, perda de apetite, perda de peso, reações alérgicas de pele, cansaço, fraqueza, bruxismo (ranger dos dentes), dor abdominal, secura na boca, náuseas, vômitos. Efeitos mais raros incluem ansiedade, nervosismo, contração involuntária na face, problemas de visão, calafrios, câibras, formigamentos, aumento da sensibilidade à luz;

- efeitos adversos da tolcapona – dor abdominal, perda de apetite, diarreia, alucinações, dor de cabeça, insônia, náuseas, vômitos, infecções do trato respiratório, confusão, dor no peito, fadiga, hiperatividade, perda do equilíbrio, sintomas gripais, prisão de ventre, aumento do suor, secura da boca, azia, gases, descoloração da urina, febre. Efeitos mais raros incluem agitação, dor nas juntas, diminuição da pressão arterial, irritabilidade, problemas no fígado, olhos e pele amarelados, dificuldade de pensamento ou concentração, câibras, formigamentos, coceiras, infecções do trato urinário, síndrome neuroléptica maligna (dificuldade para respirar, taquicardia, febre alta, pressão arterial irregular, perda do controle para urinar);
- efeitos adversos da entacapona – alucinações, aumento dos movimentos do corpo, infecções, febre, tosse, dor ou dificuldade para urinar, cansaço, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, náusea, agitação, nervosismo, ansiedade, respiração curta, boca seca, azia, gases, vômito, sonolência, descoloração da urina. Efeitos adversos mais raros incluem confusão mental e problemas nos pulmões e nos músculos (rabdomiólise);
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de medicamentos.

Estou ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses.

Estou da mesma forma ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

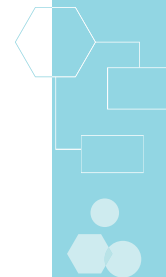
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

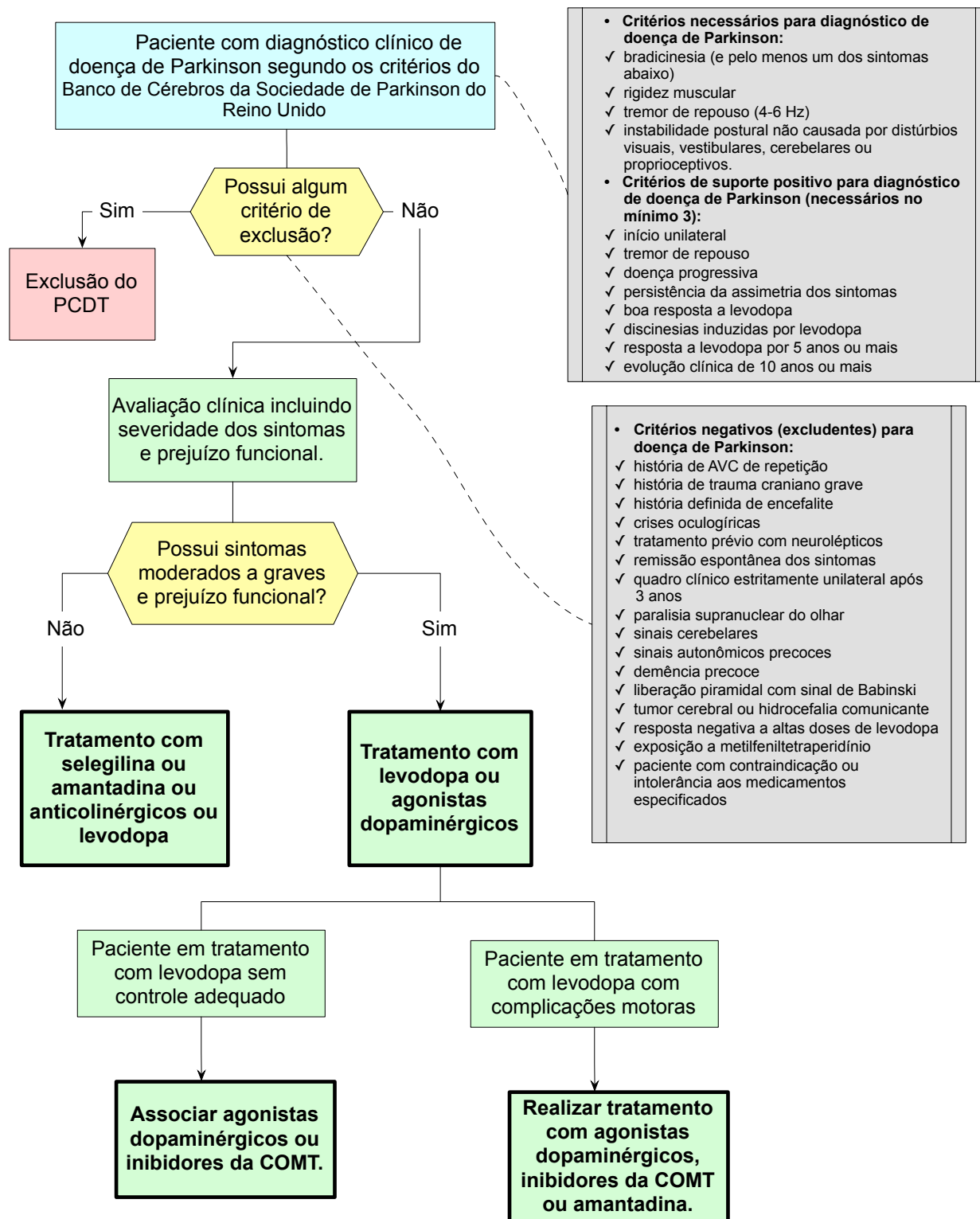
- ☐ bromocriptina
- ☐ pramipexol
- ☐ amantadina
- ☐ triexifenidil
- ☐ selegilina
- ☐ tolcapona
- ☐ entacapona

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

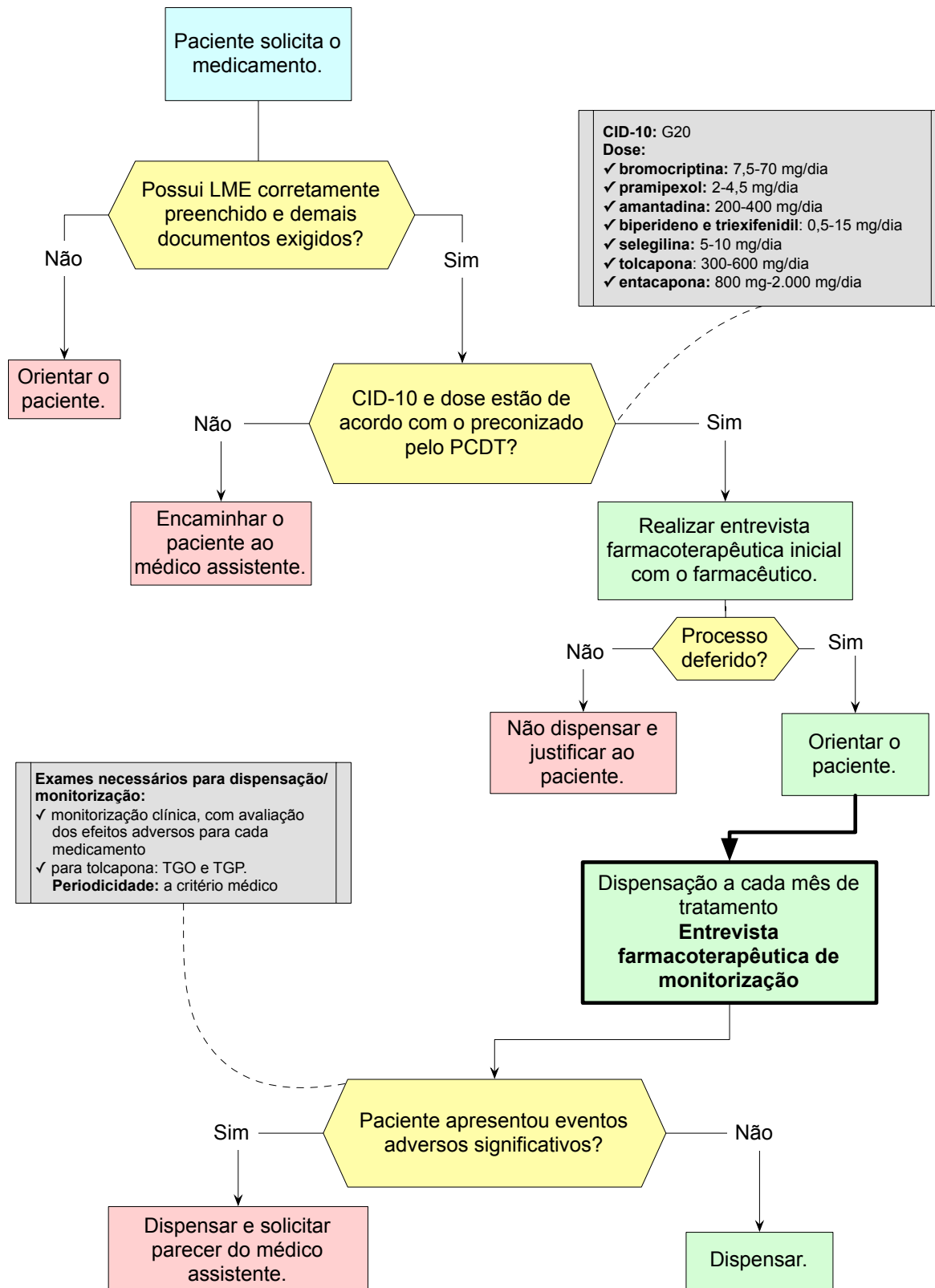
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Doença de Parkinson



Fluxograma de Dispensação de Bromocriptina, Pramipexol, Amantadina, Triexifenidil, Selegilina, Tolcapona e Entacapona Doença de Parkinson



Ficha Farmacoterapêutica

Doença de Parkinson

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Apresenta Parkinson-plus? (coletar informação no LME)
☐ não
☐ sim → O tratamento deve ser realizado com levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazida, se responsivos

2.2 Com que idade foi feito o diagnóstico? _____

2.3 Quais os medicamentos já utilizados para o tratamento? _____

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.5 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.2

3.2 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

Doença de Parkinson



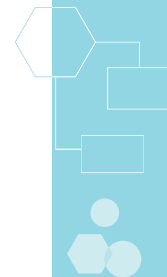
229

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Bromocriptina, Pramipexol, Amantadina, Triexifenidil, Selegilina, Tolcapona e Entacapona

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DOENÇA DE PARKINSON**.

1 DOENÇA

- Parkinson é uma doença neurológica, sem causa definida, que raramente ocorre antes dos 50 anos e que evolui lentamente levando à incapacidade física e mental.
- A doença de Parkinson pode causar tremores durante o repouso, rigidez nos músculos, diminuição da mobilidade, dificuldade no equilíbrio, alterações emocionais (depressão, ansiedade) e demência.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas de incapacidade física e a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve o medicamento na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido. Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, perda de apetite, sonolência ou falta de sono, tontura, dor de cabeça, queda de cabelo, boca seca, urina escura, diarreia ou prisão de ventre.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.



9 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Não faça uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento, pois reações desagradáveis podem acontecer, principalmente com o uso da bromocriptina.
- Quando estiver sentado ou deitado, procure não levantar rapidamente para evitar tonturas.
- Caso seja necessário interromper o uso do medicamento, isto deve ser feito de maneira gradual, sob orientação médica.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Doença Falciforme

Portaria SAS/MS nº 55, de 29 de janeiro de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia do tratamento específico para doença falciforme atualmente registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponível para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo até 30/08/2009.

Na base Medline/Pubmed:

- “hydroxyurea”[Substance Name] AND “hemoglobin, sickle”[Mesh] limitadas a “humans, meta-analysis, randomized controlled trial, review, journal article”.

Na base Scielo:

- “hidroxiureia” e “doença falciforme”, limitadas a artigos originais.

2 INTRODUÇÃO

Doença falciforme (DF) é uma condição genética autossômica recessiva resultante de defeitos na estrutura da hemoglobina (Hb) associados ou não a defeitos em sua síntese^{1,2}. As hemoglobinopatias decorrentes de defeitos na estrutura da Hb são mais frequentes em povos africanos, e as talassemias causadas por defeitos na síntese, em povos do Mediterrâneo, da Ásia e da China^{1,2}. Apesar desta predileção étnica, a DF está presente em todos os continentes como consequência das migrações populacionais¹⁻⁵. No Brasil, que reconhecidamente apresenta uma das populações de maior heterogeneidade genética do mundo⁶, a maior prevalência da doença ocorre nas regiões Norte e Nordeste⁷.

Indivíduos com DF obrigatoriamente herdam uma mutação materna e outra paterna. As mutações herdadas podem encontrar-se em estado homozigótico (SS), único genótipo que pode ser denominado “anemia” falciforme^{4,5}, ou heterozigótico composto, ou seja, a doença é causada pela herança de HbS em combinação com outro defeito (estrutural ou de síntese) na Hb (SC, SD, SE, S betatalassemia, S alfatallassemia ou S mut rara). A maioria dos genitores de crianças com DF são heterozigotos simples, ou seja, apresentam um gene da HbA (normal) associado a um gene de Hb variante¹⁻⁵. Não é incomum a identificação de DF em um dos pais durante a investigação familiar suscitada pelo nascimento de um filho diagnosticado através de triagem neonatal (teste do pezinho) para a doença⁸⁻¹⁰.

A heterogeneidade mutacional e outras características genéticas do indivíduo relacionadas a fatores ambientais e sociais são responsáveis por um amplo espectro de manifestações e complicações clínicas de DF^{1,4,8}, fato relevante que deve ser levado em consideração durante o complexo aconselhamento genético¹⁰, bem como durante o tratamento e o acompanhamento clínico dos pacientes e de suas famílias.

O reconhecimento de que a DF é prevalente no Brasil^{6,7} foi determinante para a instituição da Política Nacional de Atenção à Doença Falciforme (PNADF) do Ministério da Saúde¹¹. Estima-se que 4% da população brasileira tenha o traço falciforme (heterozigose simples) e que 25.000-50.000 pessoas tenham a doença em estado homozigótico (SS – anemia falciforme) ou na condição de heterozigotos compostos (SC, SD, SE, S betatalassemia – doença falciforme)⁷.

A HbS na forma desoxigenada perde sua complexa estrutura quaternária e adquire uma estrutura primária (polimerização hemoglobínica). A partir da polimerização, a HbS torna-se insolúvel, alterando a forma eritrocitária (que normalmente é um disco bicôncavo) para uma estrutura que lembra uma foice: fenômeno da eritrofalcoformação. Os eritrócitos falciformados são fagocitados prematuramente pelo sistema monocítico-

macrofágico, ocasionando anemia hemolítica crônica, geralmente de importante magnitude¹². A hemólise, por uma via metabólica complexa, compromete o metabolismo do óxido nítrico, o que ocasiona vasculopatia proliferativa. Há alterações endoteliais que geram um estado inflamatório crônico. O endotélio lesado expõe o fator tecidual que desencadeia a cascata da coagulação e libera multímeros de von Willebrand. Ainda, na DF com a expressão anômala de moléculas de adesão, há maior interação entre os elementos celulares sanguíneos e o endotélio vascular¹³⁻¹⁵.

Portanto, os pilares fisiopatogênicos da vasoclusão na DF são o fenômeno da eritrofalcoformação, a maior interação entre células endoteliais, leucócitos e plaquetas, a vasculopatia proliferativa, o estado inflamatório crônico e a hipercoagulabilidade¹²⁻¹⁵.

A PNADF tem por objetivo diminuir a alta taxa de morbimortalidade de DF¹¹, caracterizada por anemia hemolítica crônica e por eventos agudos e potencialmente letais: crises vasclusivas e síndrome torácica¹². Por isso, o diagnóstico precoce através da triagem neonatal e o uso de imunobiológicos especiais e de antibioticoprofilaxia são fundamentais para a saúde dos portadores da doença¹⁶.

A identificação dos pacientes antes do início sintomatológico visa a diminuir os episódios vasclusivos, também denominados crises falcêmicas^{4,16}. Nestas crises, pode haver dor intensa, lesões isquêmicas teciduais e danos em todos os órgãos e sistemas (cérebro, coração, fígado, rins, pele, olhos, esqueleto e pulmões)¹⁷⁻²⁰. A maioria dos desfechos fatais é precedida de episódios agudos, como, por exemplo, síndrome torácica aguda^{3,12,21-32}.

Em 1994, um estudo norte-americano multicêntrico, denominado *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD)²³, observou que a sobrevida mediana dos homens com DF era de 42 anos, e a das mulheres, de 48 anos. Constatou também que pacientes com DF com valores de Hb fetal (HbF) > 8% sobreviviam mais do que aqueles com um valor abaixo deste ponto de corte¹⁹.

A hidroxiureia (HU) apresenta um efeito citotóxico que, ao inibir a enzima ribonucleotídeo redutase, produz vários efeitos benéficos nos pacientes com DF, tais como aumento da produção de HbF, da hidratação de glóbulos vermelhos e da taxa hemoglobínica, maior produção de óxido nítrico e diminuição da expressão de moléculas de adesão. Até o momento, ela é considerada a terapia farmacológica de maior sucesso para DF²⁴⁻³².

Observação por 9 anos levou Steinberg e cols²² a concluir que a HU deve ser usada indefinidamente pelos pacientes que dela necessitam. Além disto, as chances de o fármaco produzir efeitos indesejáveis são muito menores do que as chances de os indivíduos apresentarem desfechos fatais em decorrência da doença²¹⁻³³. O uso da HU diminuiu em 40% o risco de óbito por DF^{17,18}, baixou de 4,5 para 2,5 o número anual de episódios algícos agudos em adultos e reduziu em cerca de 50% as necessidades transfusionais e o número de episódios de síndrome torácica aguda^{22,24}.

A prescrição de HU para a população pediátrica tem demonstrado claros benefícios, e o medicamento parece ser bem tolerado²⁷⁻³², podendo prevenir tanto infarto esplênico quanto manifestações neurológicas (convulsões, paralisias, distúrbios da fala, cegueira transitória e alterações da consciência)^{16,27-32}.

A principal desvantagem relacionada ao uso de HU consiste na necessidade de monitoramento frequente dos efeitos citotóxicos do fármaco. O potencial teratogênico e carcinogênico do fármaco tem um peso maior no momento da prescrição para crianças^{16,20,33-34}. Outra desvantagem para a população infantil é a ausência da forma farmacêutica líquida do fármaco²⁹.

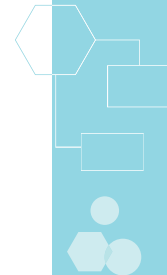
A complexidade da doença e dos cuidados necessários durante o tratamento suscitou a normatização da dispensação da HU em centros de referência e a criação, em 2002, deste protocolo clínico³⁵.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D56.1 Talassemia beta
- D56.8 Outras talassemias
- D57.0 Anemia falciforme com crise
- D57.1 Anemia falciforme sem crise
- D57.2 Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

4 DIAGNÓSTICO

Tanto eletroforese por focalização isoeletrica (IEF) quanto cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) podem ser utilizadas para o diagnóstico de DF. Se HPLC tiver sido o método escolhido pelo programa de triagem



neonatal, os casos alterados deverão ser confirmados por IEF e igualmente reportados³⁶.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- idade > 3 anos;
- possibilidade de comparecimento às consultas e de realização de exames laboratoriais periódicos;
- teste de gravidez (beta-hCG sérico) negativo para mulheres em idade reprodutiva;
- comprometimento de mulheres em idade reprodutiva em usar método anticoncepcional com eficácia confirmada durante a terapia com HU.

Serão também incluídos os que preencherem pelo menos um dos seguintes critérios nos últimos 12 meses:

- 3 ou mais episódios algícos agudos com necessidade de atendimento médico hospitalar ou comprovada incapacidade produtiva (escola/trabalho);
- mais de um episódio de síndrome torácica aguda (STA), definida como presença de infiltrado pulmonar recente, não atelectásico, envolvendo pelo menos um segmento pulmonar completo, acompanhado de dor torácica, temperatura superior a 38,5 °C, taquipneia, sibilos ou tosse em paciente com DF³; ou 1 episódio de STA com necessidade de O₂ ou transfusão sanguínea ou 1 episódio de STA com necessidade de internação em unidade de tratamento intensivo;
- hipoxemia crônica – saturação de oxigênio persistentemente < 94%, medida em 2 visitas clínicas consecutivas fora de evento agudo e afastada a possibilidade de obstrução adenoidal/amigdaliana em crianças;
- outras situações em que haja comprovação de lesão crônica de órgão (priapismo, necrose óssea, retinopatia proliferativa, entre outras);
- concentração de Hb < 7g/dl (média de 3 valores fora de evento agudo);
- concentração de HbF < 8% após 2 anos de idade;
- leucocitose > 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo);
- desidrogenase láctica (DHL) 2 vezes acima do valor de referência para a idade;
- alterações ao eco-Doppler transcraniano (> 200 cm/s com impossibilidade de regime transfusional crônico).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com as seguintes condições:

- hipersensibilidade à HU;
- níveis basais inaceitáveis para o início do tratamento (Tabela 1) – contagem de neutrófilos < 2.500/mm³, de plaquetas < 95.000/mm³, de reticulócitos < 95.000/mm³ e de hemoglobina < 4,5g/dl;
- gravidez – o uso de HU deve ser descontinuado por 3 a 6 meses antes da gravidez por possíveis efeitos teratogênicos do fármaco³⁷;
- amamentação – como a HU é excretada através do leite materno, cabe decidir pela interrupção do aleitamento ou pela suspensão do uso do fármaco, levando-se em consideração a importância do tratamento para a mãe;
- sorologia positiva para HIV – o uso concomitante de HU e antirretrovirais aumenta o risco de neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática, razão pela qual a associação destes medicamentos está contraindicada.

7 CASOS ESPECIAIS

Devido aos possíveis efeitos teratogênicos e carcinogênicos da HU, a instituição de medidas terapêuticas para crianças com menos de 3 anos de idade deve ser criteriosamente analisada, levando-



se em consideração o risco de morbimortalidade da doença. Pelo menos um dos seguintes fatores deve estar presente:

- dactilite (antes do primeiro ano de vida);
- concentração de Hb < 7g/dl (média de 3 valores fora de evento agudo);
- contagem de leucócitos > 20.000/mm³ (média de 3 valores fora de evento agudo).

8 CENTRO DE REFERÊNCIA

Conforme já definido na Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001³⁶, em consonância com o Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme (Portaria nº 1.018/GM, de 1º de julho de 2005)³⁸ e com a Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias (Portaria nº 1.391/GM, de 16 de agosto de 2005)¹¹, os Programas Estaduais de Triagem Neonatal em Fase II são os responsáveis pela triagem neonatal da DF e pela promoção da saúde das pessoas com esta doença.

A regulamentação do Sistema Único de Saúde, publicada no Diário Oficial da União, de 04 de setembro de 2009³⁹, estabelece que pacientes com DF terão primeiramente acompanhamento multidisciplinar em triagem neonatal (AMTN) com médico pediatra, psicólogo e assistente social. As famílias deverão receber orientação sobre o diagnóstico e o tratamento e ser encaminhadas para aconselhamento genético. A continuidade do atendimento deverá seguir o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas para tratamento da DF em centros de referência.

9 TRATAMENTO

9.1 FÁRMACO

- Hidroxiureia (HU): cápsulas em gel sólido com 500 mg do princípio ativo

Para a manipulação da preparação líquida para crianças, recomenda-se dissolver a cápsula de 500 mg de HU em 10 ml de água destilada, obtendo a concentração de 50 mg/ml, o que facilita a administração da dose correta por quilograma de peso³². A estabilidade química e funcional do fármaco é mantida por aproximadamente 6 meses em temperatura ambiente⁴⁰. Por tratar-se de um fármaco citotóxico, é altamente recomendável que sejam seguidas as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficiais⁴¹.

9.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Dose inicial: 15 mg/kg/dia, por via oral, em dose única. Para o cálculo da dose, utiliza-se o peso real ou o ideal, aquele que for menor.

Dose máxima tolerada (DMT): A DMT não deve ser > 35 mg/kg/dia^{19,24-30}. Ela é definida como a maior dose capaz de promover a melhora mais proeminente no curso clínico e laboratorial da doença, sem a ocorrência de toxicidade hematológica, conforme a Tabela 1²⁴.

Conduta durante a ocorrência de toxicidade: A HU deve ser descontinuada até a recuperação hematológica, renal, hepática ou gastrointestinal²⁴. A dose de reinício da terapêutica é 5 mg/kg menor do que a dose que estava sendo utilizada quando ocorreu a intoxicação, seguindo os mesmos critérios de controle até a dose máxima tolerada para cada caso específico, que poderá ser de 20, 25 ou 35 mg/kg/dia^{22,24}.

9.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ter duração de pelo menos 2 anos e ser mantido por tempo indeterminado de acordo com a resposta clínica e laboratorial. É importante lembrar que cerca de 25% das pessoas não apresentam resposta satisfatória à HU, condição que determina a suspensão do tratamento.

9.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Abolição ou diminuição dos episódios de dor
- Aumento da produção de HbF
- Aumento, mesmo que discreto, da concentração total da Hb
- Diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda
- Diminuição do número de hospitalizações
- Diminuição do número de transfusões sanguíneas

- Regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos
- Melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevida

10 MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados os seguintes exames basais (antes do início do tratamento):

- hemograma com contagem de plaquetas e reticulócitos para avaliar a possibilidade de inclusão do paciente neste protocolo e a toxicidade da HU;
- eletroforese de Hb com dosagem de HbF para avaliar os possíveis efeitos benéficos do tratamento;
- sorologias para hepatites B e C e para HIV;
- dosagem sérica de transaminases (AST, ALT) e creatinina;
- dosagem de ácido úrico;
- beta-hCG sérico.

Para monitorização laboratorial, devem ser realizados:

- hemograma completo e contagem de reticulócitos (ver Tabela 1)
 - até a dose de manutenção: a cada 2 semanas
 - após a dose de manutenção: a cada 4 semanas
- creatinina e transaminases (AST e ALT) (consideram-se toxicidade renal quando a dosagem de creatinina é > 50% do valor basal e toxicidade hepática quando o valor de ALT é duas vezes maior do que o limite superior)
 - até a dose de manutenção: a cada 4 semanas
 - após a dose de manutenção: a cada 12 semanas
- hemoglobina fetal (ver Tabela 1)
 - até a dose de manutenção: a cada 8 semanas
 - após a dose de manutenção: a cada 24 semanas

Devido aos possíveis efeitos adversos, a relação entre risco e benefício deve ser cuidadosamente avaliada nos seguintes casos:

- **uricosúria** – o uso de HU pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Níveis basais acima do limite normal devem ser monitorizados mensalmente;
- **ácido fólico** – o uso de HU produz macrocitose, dificultando a suspeita laboratorial de deficiência de ácido fólico. Desta forma, é recomendado o emprego profilático concomitante de 5 mg/dia de ácido fólico, 3 vezes por semana. Cabe ressaltar que a deficiência de ácido fólico aumenta o risco de defeitos congênitos, especialmente fechamento do tubo neural;
- **interações medicamentosas** – não há estudos adequados sobre interação entre HU e outros fármacos. Portanto, seu uso concomitante com outros medicamentos, principalmente com os que também podem produzir depressão da medula óssea, deve ser cuidadosamente monitorizado;
- **sorologia positiva para HIV** – a associação de HU com os antirretrovirais didanosina e estavudina está contraindicada;
- **sorologia positiva para hepatites B e C** – as provas de função hepática devem ser monitorizadas mensalmente durante o uso da HU. No caso de insuficiência hepática, não há recomendação de ajuste da dose. O uso de HU pode diminuir os efeitos colaterais provocados por fármacos antivirais usados no tratamento das hepatites⁴²;
- **insuficiência renal** – embora poucos estudos tenham avaliado o uso de HU em pacientes com insuficiência renal, recomenda-se o ajuste da dose conforme o valor de depuração da creatinina: de 10-50 ml/min, administrar 50% da dose; < 10 ml/min, administrar 20% da dose. É recomendável a avaliação em conjunto com o nefrologista. Pacientes em hemodiálise devem receber HU após o procedimento;
- **medidas antropométricas** – peso, altura e perímetro cefálico das crianças devem ser monitorizados a cada 2 semanas durante os 2 primeiros meses de tratamento ou enquanto a dose estiver sendo ajustada. Quando a criança estiver fazendo uso da dose de manutenção, a monitorização deve ser feita a cada mês. De acordo com Thompson e cols.²¹, crianças com

idade entre 9 e 17 meses devem realizar testes de desenvolvimento neuropsicomotor, pois dados não publicados de pesquisas em animais sugerem que HU pode provocar um efeito deletério no crescimento e no desenvolvimento cerebral.

Todos os eventos adversos relacionados ao uso de HU devem ser valorizados⁴³, pois podem contribuir para uma má adesão ao tratamento. O emprego de HU pode ser mantido na vigência de efeito adverso leve desde que haja acompanhamento regular de um especialista, porém a ocorrência de efeito adverso moderado ou grave exige suspensão do uso passível de reintrodução na dependência do dano causado e da vontade do usuário.

Já foram relatados os seguintes eventos adversos:

- **neurológicos** – letargia, cefaleia, tonturas, desorientação e alucinações (raramente);
- **gastrointestinais** – estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia e constipação;
- **dermatológicos** – erupção maculopapular, eritema facial e periférico, alopecia, hiperpigmentação dos anexos (pele e unhas), pele seca, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente. Úlcera isquêmica é um possível efeito adverso do uso crônico de HU. Para pacientes com história prévia ou atual de úlcera isquêmica, não há contraindicação formal; entretanto, em caso de aparecimento de úlcera isquêmica sem história anterior desta complicação, a suspensão do fármaco deve ser considerada⁴⁴;
- **renais** – elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina;
- **hepático** – elevação das aminotransferases;
- **reprodutivos** – oligospermia, azoospermia, efeito teratogênico fetal;
- **hematológicos** – mielotoxicidade e hiperesplenismo em crianças;
- **outros** – edema, febre, calafrios, mal-estar, astenia.

A Tabela 1 apresenta a dose diária de hidroxiureia de acordo com a contagem de neutrófilos, de plaquetas, de reticulócitos e o nível da hemoglobina.

Tabela 1 - Ajuste da Dose Diária de Hidroxiureia*

	Contagens Celulares e Nível da Hemoglobina		
	muito baixos	baixos	aceitáveis
	toxicidade hematológica (suspender o tratamento até que contagens celulares aceitáveis sejam atingidas)	(manutenção da dose utilizada no momento)	ponto de corte para o ajuste da dose (início, reinício ou aumento da dose até a dose máxima tolerada)
Neutrófilos (mm ³)	< 2.000	2.000 - 2.500	> 2.500
Plaquetas (mm ³)	< 80.000	80.000 - 95.000	> 95.000
Reticulócitos (mm ³)**	< 80.000	80.000 - 95.000	> 95.000
Hemoglobina (g/dl)	< 4,5	4,5 - 5,3	4,5 - 5,3

*Adaptada de Platt OS. *NEJM* 2008; 358: 1362-9

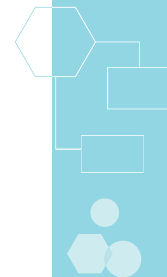
** Contagem de reticulócitos se faz necessária até que a Hb atinja um valor > 9 g/dl

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que os indivíduos de qualquer idade com diagnóstico de DF sejam acompanhados em Centro de Referência para doença falciforme por facilitar o tratamento, o manejo das doses e o controle de efeitos adversos. O Centro de Referência que contar com farmacêutico poderá dispensar HU diretamente para o paciente.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: a increasing global health problem. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):704-12. Epub 2001 Oct 24.
2. Weatherall D, Akimyanju O, Fucharoen S, Olivieri N, Musgrove P. Inherited disorders of hemoglobin. In: Jamison DT, Mosley WH, Measham AR, Bobadilla JL, editors. *Disease control priorities in developing countries*. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2006. p. 663-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/picrender.fcgi?book=dcp2&part=A10761&blobtype=pdf>.
3. Platt OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease [editorial]. *New England J Med*. 2000;342(25):1904-7.
4. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):207-14.
5. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood*. 2008;112(10):3927-38.
6. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(1):177-82. Epub 2002 Dec 30.
7. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):204-6.
8. de Paiva e Silva RB, Ramalho AS, Cassorla RMS. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. *Rev Saude Publica*. 1993;27(1):54-8.
9. Silla LMR. Doença falciforme: um grave e desconhecido problema de saúde pública no Brasil. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(3):145-6.
10. Guedes C, Diniz D. Um caso de discriminação genética: o traço falciforme no Brasil. *Physis [online]*. 2007;17(3):501-20.
11. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria nº 1.391/GM de 16 de agosto de 2005. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1391.htm>.
12. Gladwin MR, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2254-65.
13. Wood KC, Granger DN. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(9):926-32.
14. Hebbel RP, Osarogiagbon R, Kaul D. The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation*. 2004;11(2):129-51.
15. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007;21(1):37-47. Epub 2006 Nov 7.
16. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleiman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81(6):749-55.
17. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, Haywood C, Park H, Witkop C, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics*. 2008;122(6):1332-42.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 [citado 11 Mai 2010]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>.
19. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-44.
20. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood*. 2005;106(7):2269-75.
21. Thompson BW, Miller ST, Rogers ZR, Rees RC, Ware RE, Waclawiw MA, et al. The pediatric hydroxyurea phase III clinical trial (BABY HUG): challenges of study design. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(2):250-5.
22. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Balas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289(13):1645-51.
23. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1317-22.
24. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1362-9.



25. Vicari P, Barretto de Mello A, Figueiredo MS. Effects of hydroxyurea in a population of Brazilian patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2005;78(3):243-4.
26. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, Beach MC, Haywood C, Park, et al. Systematic Review: hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Ann Inter Med*. 2008;148(12):939-55. Epub 2008 May 5.
27. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103(6):2039-45. Epub 2003 Nov 20.
28. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S et al. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2007;110(3):1043-7. Epub 2007 Apr 11.
29. Ferster A, Tahriri P, Vermynen C, Sturbois G, Corazza F, Fondou P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood*. 2001;97(11):3628-32.
30. de Montalembert M, Brousse V, Elie C, Bernaudin F, Shi J, Landais P, et al. Long-term hydroxyurea treatment in children with sickle cell disease: tolerance and clinical outcomes. *Haematologica*. 2006;91(1):125-8.
31. Hankins JS, Helton KJ, McCarville MB, Li CS, Wang WC, Ware RE. Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):293-7.
32. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermynen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood*. 2005;105(7):2685-90. Epub 2004 Dec 16.
33. Mueller BU. When should hydroxyurea be used for children with sickle cell disease? *Pediatrics*. 2008;122(6):1365-6.
34. Friedrisch JR, Prá D, Maluf SW, Bittar CM, Mergener M, Pollo T, et al. DNA damage in blood leukocytes of individuals with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Muta Res*. 2008;649(1-2):213-20. Epub 2007 Sep 29.
35. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria SAS/MS nº 872 de 12 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença Falciforme – Hidroxiuréia. Brasília: Ministério da Saúde; 2002 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2002/PT-872.htm>.
36. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria GM/MS nº 822/GM de 06 de junho de 2001. Brasília: Ministério da Saúde; 2001 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2001/GM/GM-822.htm>.
37. Zanette AMD. Gravidez e contracepção na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):309-12.
38. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria nº 1.018/GM de 1º de Julho de 2005. Brasília: Ministério da Saúde; 2005 [citado 20 Ago 2009]. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/GM/GM-1018.htm>.
39. Ministério da Saúde, Brasil. Regulamentação do Sistema Único de Saúde. Portaria nº 2048/GM: Art.187, 188, 322-331. Brasília: Diário Oficial da União; 3 de setembro de 2009 [citado 11 Mai 2010]. Disponível em: http://2009.campinas.sp.gov.br/saude/seus_direitos/pacientes/Port_GM_2048_030909_RegulamentoSUS.pdf.
40. Heeney MM, Whorton MR, Howard TA, Johnson CA, Ware RE. Chemical and functional analysis of hydroxyurea oral solutions. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(3):179-84.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Brasília: Ministério da Saúde; 2007 [citado 2010 Mai 11]. Disponível em: http://anvisa.gov.br/legis/resol/2007/rdc/67_081007rdc.htm.
42. Hassan M, Hasan S, Castro O, Giday S, Banks A, Smoot D. HCV in sickle cell disease. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(9):872-4.
43. Bandeira FMGC, Peres JC, Carvalho EJ, Bezerra I, Araújo AS, Mello MRB, et al. Hidroxiuréia em pacientes com síndromes falciformes acompanhados no Hospital Hemope, Recife-PE. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(3):189-94.
44. Chaine B, Neonato MG, Girot R, Aractingi S. Cutaneous adverse reactions to hydroxyurea in patients with sickle cell disease. *Arch Dermatol*. 2001;137(4):467-70.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Hidroxiureia

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **hidroxiureia**, indicada para o tratamento de **doença falciforme**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- desaparecimento ou diminuição dos episódios de dor;
- aumento da produção de Hb fetal;
- aumento, mesmo que pequeno, da concentração total da Hb;
- diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda;
- diminuição do número de hospitalizações;
- diminuição do número de transfusões sanguíneas;
- regressão ou estabilização de danos em órgãos ou tecidos;
- melhora do bem-estar e da qualidade de vida e maior sobrevida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- diminuição do número de glóbulos brancos (leucopenia e neutropenia), de glóbulos vermelhos (anemia) e de plaquetas; cansaço, dor de cabeça, tonturas, desorientação e alucinações; perda de apetite, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre e dor de estômago; elevação de enzimas hepáticas, hepatite medicamentosa; infiltrado pulmonar e fibrose pulmonar; erupções na pele, hiperpigmentação das unhas, queda de cabelos, câncer de pele; perda de função renal, elevação dos níveis sanguíneos de ureia, creatinina e ácido úrico; febre, calafrios, mal-estar;
- por atravessar a placenta chegando até a circulação fetal, a hidroxiureia tem um potencial risco de causar defeitos congênitos e até óbito fetal, por isso a gravidez deve ser evitada durante o tratamento. A hidroxiureia pode causar redução da capacidade reprodutiva de homens e mulheres;
- por ser excretada através do leite materno, está totalmente contraindicado o uso de hidroxiureia na amamentação. Há duas opções a serem discutidas individualmente: suspensão do aleitamento materno ou suspensão do uso do medicamento, devendo-se levar em consideração os efeitos benéficos do aleitamento e do tratamento para a mãe.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

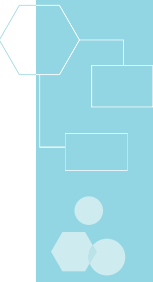
Também estou ciente de que o ácido fólico, medicamento complementar ao tratamento, pode ser maléfico à função renal (raramente) e provocar reação alérgica (febre e erupção cutânea).

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao tratamento, desde que assegurado o anonimato.

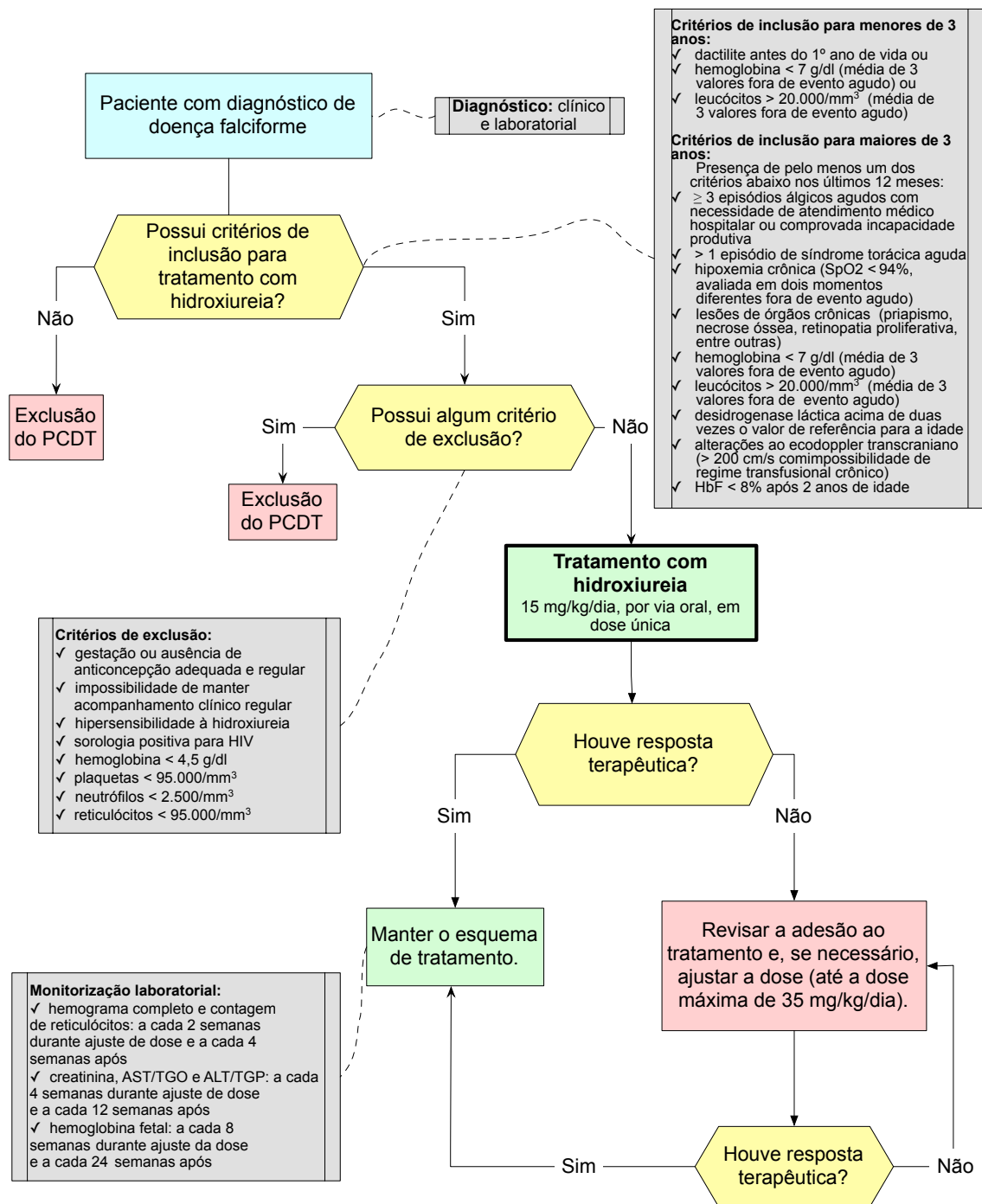


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

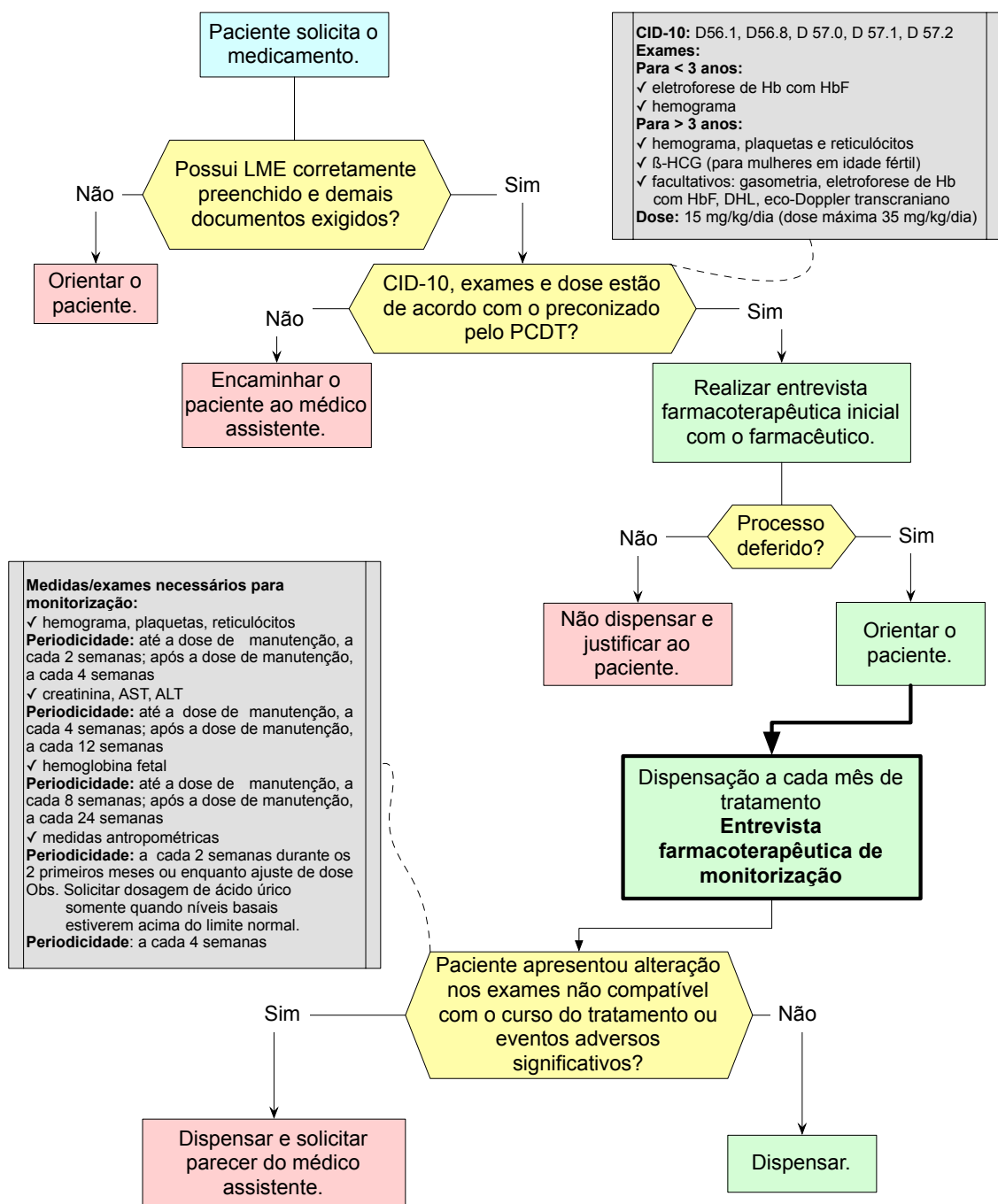
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Doença Falciforme



Fluxograma de Dispensação de Hidroxiureia Doença Falciforme



Ficha Farmacoterapêutica

Doença Falciforme

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o tipo da doença (coletar informação no LME)?

- ☐ Talassemia beta
☐ Outras talassemias
☐ Anemia falciforme com crise
☐ Anemia falciforme sem crise
☐ Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
☐ sim → Quais? _____

2.3 Está grávida ou amamentando? ☐ não ☐ sim → critério de exclusão para uso de hidroxiureia

2.4 Se mulher, encontra-se em idade reprodutiva? ☐ não ☐ sim → encaminhar ao ginecologista para uso de método anticoncepcivo adequado

2.5 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* O uso concomitante de HU e antirretrovirais aumenta o risco de neuropatia periférica, pancreatite e insuficiência hepática, por isso esta associação está contraindicada.

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

2.7 Possui prescrição de ácido fólico?

- ☐ não → Orientar e encaminhar o paciente ao médico assistente (é recomendado o uso profilático de ácido fólico)
☐ sim

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês
Previsão de data						
Data						
HbF		XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX
Reticulócitos						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Plaquetas						
ALT		XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXXX	XXXXXX
AST		XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXXX	XXXXXX
Creatinina		XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXXX	XXXXXX
Ácido úrico						
Beta-hCG						

Exames	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Previsão de data							
Data							
HbF	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	
Reticulócitos							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Plaquetas							
ALT	XXXXXXXX		XXXXXXXX	XXXXXXXX	XXXXXXXX		XXXXXXXX
AST	XXXXXXXX		XXXXXXXX	XXXXXXXX	XXXXXXXX		XXXXXXXX
Creatinina	XXXXXXXX		XXXXXXXX	XXXXXXXX	XXXXXXXX		XXXXXXXX
Ácido úrico							
Beta hCG							

Registro das Medidas Antropométricas* (para crianças)

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data													
Peso													
Altura													
Perímetro cefálico													

* Solicitar informações por escrito para o médico assistente, com parecer sobre o desenvolvimento ponderoestatural.

3.1 Foi alcançada a dose de manutenção (ver Tabela 1 do PCDT)?

não → Periodicidade* de solicitação de exames permanece a mesma

sim → Espaçar solicitação de exames conforme estabelecido no PCDT

* Periodicidade:

- hemograma completo e contagem de reticulócitos: até a dose de manutenção, a cada 2 semanas; após, a cada 4 semanas
- creatinina e transaminases (AST, ALT): até a dose de manutenção, a cada 4 semanas; após, a cada 12 semanas
- hemoglobina fetal: até a dose de manutenção, a cada 8 semanas; após, a cada 24 semanas

3.2 Apresentou ALT/AST ou creatinina alterados?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (quando a creatinina for > 50% do valor basal, há toxicidade renal)

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (quando ALT/AST forem duas vezes maior do que o limite superior, há toxicidade hepática)

3.3 Apresentou níveis de ácido úrico acima dos valores normais antes do início do tratamento?

não → Não requer monitorização mensal de ácido úrico

sim → Encaminhar o paciente ao médico assistente (solicitar exame de ácido úrico mensalmente)

3.4 É portador de insuficiência renal?

não → Não requer ajuste de dose de hidroxiureia

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (ajuste de dose conforme o valor de depuração da creatinina: 10-50 ml/min. administrar 50% da dose; < 10 ml/min. administrar 20% da dose)

3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.6

3.6 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

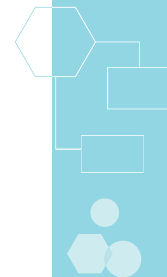
TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: letargia, cefaleia, tonturas, desorientação, alucinações, estomatite, anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, erupção cutânea, eritema facial e periférico, alopecia, hiperpigmentação da pele e das unhas, pele seca, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente, dor no estômago, edema, febre, calafrios, mal-estar, astenia

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Hidroxiureia

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DOENÇA FALCIFORME**.

1 DOENÇA

- A doença falciforme, que passa dos pais para os filhos, é um tipo de anemia causada por alteração da forma dos glóbulos vermelhos do sangue (forma parecida com uma foice).
- Os glóbulos vermelhos alterados podem causar obstrução nos vasos sanguíneos e dificultar a circulação, causando dor no corpo de intensidade variável e, com o tempo, lesões em alguns órgãos.
- A pessoa pode se apresentar pálida e com amarelão (o branco do olho fica amarelo).

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora os sintomas e a qualidade de vida e reduz as dores.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

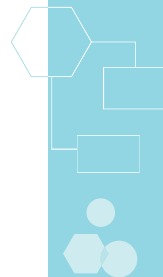
- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) junto às refeições, com um copo de água.
- Procure tomar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.
- Evite contato direto com o pó contido na cápsula, pois pode ser prejudicial à saúde.
- Se precisar abrir a cápsula para facilitar a administração do medicamento (no caso de crianças), converse com o farmacêutico sobre a forma mais segura de dissolver em água o pó contido na cápsula.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como cansaço, dor de cabeça, tonturas, desorientação, alucinações, estomatite, perda de apetite, perda de peso, náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre, alergias na pele, vermelhidão no corpo e rosto, queda de cabelo, coloração diferente da pele e das unhas, pele seca, dor no estômago, inchaço, febre, calafrios, mal-estar.
- Se a dor de estômago for muito forte, comunique-se com o médico ou farmacêutico imediatamente.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 PARA MULHERES EM IDADE FÉRTIL

- A hidroxiureia não pode ser usada durante a gravidez, pois há risco de que o bebê nasça com problemas físicos e/ou mentais. Portanto, é muito importante que a gravidez seja evitada nesse momento. Antes do início do tratamento, procure o ginecologista para o uso correto de métodos contraceptivos.
- Antes de começar o tratamento, faça teste de gravidez.



7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Procure tomar bastante líquido, principalmente água.
- Evite dirigir ou operar máquinas pelo menos no início do tratamento, pois podem ocorrer tonturas.
- Evite realizar exercícios físicos muito intensos ou nadar em águas muito frias quando for à praia ou à piscina, pois estas atividades podem provocar crises de dor.
- Procure ter uma alimentação equilibrada para manter o organismo mais forte.
- Não indique ou forneça o medicamento para qualquer outra pessoa.

8 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.
- A anemia falciforme não é causada por falta de ferro no organismo, portanto não está indicada a utilização de medicamentos à base de ferro. Não se automedique.

9 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

10 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames de laboratório: hemograma, plaquetas, reticulócitos, creatinina, AST, ALT, hemoglobina fetal
- Converse com o farmacêutico do SUS para saber que exames devem ser apresentados para o recebimento do medicamento, pois há variação dos exames citados acima a cada mês.

11 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

12 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Endometriose

Portaria SAS/MS nº 144, de 31 de março de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Da pesquisa realizada no Medline/PubMed, usando-se a estratégia de busca “endometriose” e “terapia medicamentosa”, a partir da Consulta Pública MS de 2003, e restringindo-se a metanálises e ensaios clínicos randomizados (ECR): (“1999” [Publication Date]: “3000” [Publication Date]) AND (“Endometriosis/ drug therapy”[Mesh]), foram encontradas 4 metanálises e 82 ECRs. Como a sintomatologia relacionada à endometriose é dor pélvica e infertilidade e como pacientes somente com infertilidade serão consideradas Casos Especiais, foram incluídos nesta atualização 4 metanálises e 44 ECRs em que pelo menos um dos desfechos avaliados fosse melhora da dor com o tratamento. Foram excluídos 27 estudos nos quais o desfecho avaliado não incluía análise de sintomatologia dolorosa e 12 ECRs em outros idiomas que não inglês, português ou espanhol.

2 INTRODUÇÃO

Endometriose é uma doença ginecológica definida pelo desenvolvimento e crescimento de estroma e glândulas endometriais fora da cavidade uterina, o que resulta numa reação inflamatória crônica¹. É diagnosticada quase que exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva; mulheres pós-menopáusicas representam somente 2% - 4% de todos os casos submetidos a laparoscopia por suspeita de endometriose². Como não há correlação entre sintomatologia e grau da doença e como para confirmação diagnóstica é necessária a realização de procedimento invasivo – laparoscopia –, a determinação da prevalência é difícil^{3,4}. Estima-se uma taxa de prevalência em torno de 10%. Em mulheres inférteis, estes valores podem chegar a índices altos (30% - 60%)⁵. As localizações mais comumente envolvidas são ovários, fundo de saco posterior e anterior, folheto posterior do ligamento largo, ligamentos uterossacros, útero, tubas uterinas, cólon sigmoide, apêndice e ligamentos redondos⁶.

A patogênese da endometriose tem sido explicada por diversas teorias que apontam para a multicausalidade, associando fatores genéticos, anormalidades imunológicas e disfunção endometrial^{4,6}.

Na teoria da implantação, o tecido endometrial, por meio da menstruação retrógrada, teria acesso a estruturas pélvicas através das tubas uterinas implantando-se na superfície peritoneal, estabelecendo fluxo sanguíneo e gerando resposta inflamatória⁷. A teoria da metaplasia celômica propõe que células indiferenciadas do peritônio pélvico teriam capacidade de se diferenciar em tecido endometrial. A teoria do transplante direto explicaria o desenvolvimento de endometriose em episiotomia, em cicatriz de cesariana e em outras cicatrizes cirúrgicas. Disseminação de células ou tecido endometriais através de vasos sanguíneos e linfáticos explicaria as localizações fora da cavidade pélvica.

As apresentações clínicas mais comuns são infertilidade e dor pélvica – dismenorreia, dispareunia, dor pélvica cíclica^{8,9}. Podem ser encontrados sintomas relacionados a localizações atípicas do tecido endometrial – dor pleurítica, hemoptise, cefaleias ou convulsões, lesões dolorosas em cicatrizes cirúrgicas com dor, edema e sangramento local². O exame físico pouco auxilia no diagnóstico, por não haver achado patognomônico. Dor à palpação de fundo de saco e de ligamentos uterossacros, palpação de nódulos ou massas anexiais, útero ou anexos fixos em posição retrovertida podem ser alguns dos achados ao exame físico^{1,2}.

O estadiamento mais comumente usado é a classificação revisada da *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM)^{10,11} que leva em consideração tamanho, profundidade, localização dos

Consultores: Cláudia Vieira Mengarda, João Sabino Cunha Filho, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Edição final: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

implantes endometrióticos e gravidade das aderências. Consiste de 4 estágios:

- estágio 1 (doença mínima) – implantes isolados e sem aderências significativas;
- estágio 2 (doença leve) – implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas;
- estágio 3 (doença moderada) – múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes;
- estágio 4 (doença grave) – múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas e aderências densas e firmes.

O estágio 4 é o de doença mais extensa. Não há, entretanto, correlação entre o estágio da doença com prognóstico e nível de dor^{3,4}. A dor é influenciada pela profundidade do implante endometriótico e por sua localização em áreas com maior inervação^{12,13}.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N80.0 Endometriose do útero
- N80.1 Endometriose do ovário
- N80.2 Endometriose da trompa de Falópio
- N80.3 Endometriose do peritônio pélvico
- N80.4 Endometriose do septo retovaginal e da vagina
- N80.5 Endometriose do intestino
- N80.8 Outra endometriose

4 DIAGNÓSTICO

Segundo consenso da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), o padrão-ouro para diagnóstico de endometriose é laparoscopia com inspeção direta da cavidade e visualização dos implantes, não necessitando de biópsia para confirmação histopatológica^{1,11}. Embora alguns autores recomendem que todas as áreas de lesões suspeitas devam ser biopsiadas para correlação histológica, outros mostram que as correlações dos achados laparoscópicos com os histológicos são extremamente altas (97% - 99%)¹⁴ não necessitando de comprovação histológica, o que oneraria de maneira desnecessária a investigação das pacientes. A discrepância entre os estudos resulta dos diferentes delineamentos e do número de casos avaliados. Pacientes com peritônio visualmente normal podem ter o diagnóstico descartado¹⁵.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste protocolo de tratamento com danazol ou com análogos do GnRH as pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

- dor pélvica como manifestação clínica a ser tratada;
- tratamento prévio por 6 meses com contraceptivos orais ou progestágenos sem resposta ou recidiva de sintomatologia de dor relacionada à endometriose;
- comprovação diagnóstica de endometriose por laparoscopia/laparotomia com laudo descritivo seguindo a classificação revisada da ASRM ou com resultado de exame anatomopatológico de biópsia peritoneal.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste protocolo de tratamento as pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- gravidez (possibilidade de efeitos androgênicos no feto de sexo feminino);
- amamentação;
- sangramento genital de origem desconhecida (exclusivamente para tratamento com danazol);
- disfunção hepática grave (exclusivamente para tratamento com danazol);
- hipersensibilidade ao fármaco.

7 CASOS ESPECIAIS

• Uso de danazol por pacientes com porfiria (por causar exacerbações da doença) ou com história de evento tromboembólico

- Uso de anticoncepcionais orais por mulher tabagista com mais de 35 anos de idade (maior risco de tromboembolia)
- Indicação de retratamento ou de tratamento por período mais prolongado

8 TRATAMENTO

A escolha do tratamento dependerá da gravidade dos sintomas, da extensão e localização da doença, do desejo de engravidar e da idade da paciente. Pode ser medicamentoso, cirúrgico ou, ainda, a combinação de ambos⁵. A eficácia dos tratamentos tem sido medida por avaliações da melhora da dor e das taxas de fertilidade⁵. Todos os tratamentos hormonais reduzem a dor atribuída à endometriose quando comparados com placebo e são igualmente efetivos quando comparados entre eles⁹.

O principal foco do tratamento medicamentoso é a manipulação hormonal com intenção de produzir pseudogravidez, pseudomenopausa ou anovulação crônica, criando um ambiente inadequado para o crescimento e a manutenção dos implantes da endometriose⁴.

Para o grupo de mulheres com infertilidade, não se justifica o tratamento hormonal com supressão da ovulação⁴. Não há indicação de tratamento clínico para pacientes com infertilidade relacionada à endometriose, pois estudos demonstram que nenhum dos medicamentos comumente usados é efetivo^{16,17}. A consulta cirúrgica, com cauterização dos focos, mostrou-se eficaz para o tratamento de infertilidade secundária à endometriose nos estadiamentos 1 e 2. Um estudo multicêntrico que avaliou 241 mulheres inférteis com endometriose mínima a moderada mostrou taxas de gravidez significativamente mais altas no grupo em que foi realizada laparoscopia com ressecção/ablação dos focos de endometriose¹⁸. Desta forma, após a cauterização dos focos, este grupo poderá ser submetido ao tratamento da infertilidade.

Várias condutas clínicas e cirúrgicas foram testadas até o momento para tratamento da endometriose. Na escolha do tratamento, deve-se levar em conta apresentação clínica – se dor ou infertilidade –, idade e história reprodutiva da paciente e localização e extensão da doença. Para os casos em que a laparoscopia está indicada, devem ser feitas durante o ato cirúrgico excisão e ablação da maior quantidade de focos possível de endometriose¹⁹.

8.1 TRATAMENTO CLÍNICO

Anticoncepcionais orais (ACO)

Devem ser considerados no tratamento empírico da endometriose em mulheres com sintomas e exame físico sugestivos já descartadas outras doenças relacionadas à dor pélvica¹. Este tratamento produz retardo na progressão da doença além de proteção no caso de não haver desejo de engravidar²⁰. Em estudo comparando ACO (0,035 mg de etinilestradiol + 1 mg de noretisterona) com placebo²¹, houve diminuição significativa dos escores de dismenorreia e dor não menstrual avaliados por escala verbal e escala análogo-visual (EAV) em ambos os grupos, no entanto a redução foi significativamente mais alta no grupo ACO (-2) de que no grupo placebo (-0,6). O volume dos endometriomas diminuiu de maneira significativa no grupo ACO, mas não no grupo placebo. Não foram observados efeitos adversos graves no grupo tratamento, mas houve maior incidência de náuseas e sangramento irregular. Um importante potencial viés nesse estudo é que somente 10 mulheres do grupo ACO e 7 do grupo placebo tinham diagnóstico laparoscópico. Diagnóstico ultrassonográfico não tem valor para endometriose peritoneal¹, podendo ter havido mais pacientes com endometriose peritoneal profunda e permanência de dor no grupo placebo.

Os ACOs, usados de maneira cíclica, foram comparados com agonistas do GnRH. Os agonistas foram mais efetivos para o alívio da dismenorreia, mas ACOs e agonistas apresentaram resultados semelhantes em relação à diminuição da dispáreunia e ao alívio de dor pélvica não específica²². Um ensaio clínico randomizado que comparou ACOs com goserrelina mostrou que os ACOs obtiveram melhor resposta no controle da dismenorreia e que a goserrelina foi superior na melhora da dispáreunia²³. Ensaio clínico multicêntrico aberto demonstrou que ambos os tratamentos melhoram dismenorreia e dor pélvica não menstrual, sem diferença de resposta entre eles²⁴.

Danazol

Produz pseudomenopausa, inibe a liberação de GnRH e o pico de LH²⁵, aumenta os níveis dos androgênios (testosterona livre) e diminui os de estrogênios (inibe produção de esteroides no ovário com diminuição de produção de estrogênios), o que causa atrofia dos implantes endometrióticos²⁶. Metanálise realizada em 2007 demonstrou diminuição significativa de dor pélvica, dor lombar, dor para evacuar e do escore total de dor em relação ao placebo em 3 e 6 meses de tratamento e também manutenção da melhora por até 6 meses após descontinuação do tratamento²⁶. Nessa metanálise, não houve melhora da dispareunia nas pacientes tratadas com danazol em relação ao placebo. Não foi demonstrada melhora nas taxas de fertilidade.

Ensaio clínico randomizado avaliando medroxiprogesterona (100 mg/dia) e danazol (600 mg/dia) mostrou que ambos os medicamentos reduziram de forma semelhante os escores de dor em relação ao placebo, mantendo o efeito até 6 meses após a descontinuação do tratamento⁴. Estudo comparando danazol (800 mg/dia) e vários análogos do GnRH demonstrou vantagem estatisticamente significativa para o grupo danazol ao avaliar tempo de recorrência após tratamento²⁷.

Em ensaio clínico aberto, comparando danazol (200 mg, 3 vezes ao dia) e triptorelina (3,75 mg, de 6 em 6 semanas), houve diminuição dos escores de dor em ambos os tratamentos, sem diferença significativa entre os grupos. Maior número de pacientes do grupo danazol abandonou o estudo devido aos efeitos adversos, sendo os mais comuns ganho de peso, acne, rouquidão e edema. No grupo triptorelina, as queixas mais comuns foram sintomas vasomotores, alterações de humor, insônia e pesadelos²⁸. Danazol associou-se a efeitos androgênicos (alguns irreversíveis), alterações lipídicas, dano hepático⁵, diminuição de volume das mamas, câibras, aumento do apetite²⁹, acne, edema²⁶.

Progestágenos

Causam inibição do crescimento do tecido endometriótico diretamente através de decidualização e atrofia. Também inibem a secreção de gonadotropina hipofisária e produção de hormônios ovarianos. Acetato de medroxiprogesterona (AMP) propicia melhora da dor e resolução dos implantes em comparação com danazol e superior a placebo, com efeitos adversos que se resolvem após a descontinuação do medicamento³⁰. Um estudo comparando AMP (150 mg, por via intramuscular, a cada 90 dias) com ACO de baixa dosagem associado a danazol mostrou que AMP foi melhor na redução da dismenorreia em período de 12 meses de observação e teve o benefício da amenorreia³⁰.

Ensaio clínico randomizado multicêntrico³¹, com “avaliador cego”, envolvendo 274 mulheres com endometriose sintomática, comparando AMP (104 mg, por via subcutânea) com leuprorrelina (11,25 mg, por via intramuscular), demonstrou que AMP obteve melhora equivalente à da leuprorrelina na redução de dismenorreia, dispareunia, dor pélvica e sensibilidade pélvica. Em relação à densitometria óssea (DO), o grupo leuprorrelina mostrou diminuições significativas no fêmur e na coluna vertebral, enquanto o grupo AMP apresentou redução apenas na coluna, em 6 meses. No seguimento de 12 meses, o grupo leuprorrelina continuou com redução significativa à DO do fêmur (-1,3%) e da coluna (-1,7%), enquanto o grupo AMP (104 mg) não demonstrou redução significativa nestes locais (respectivamente 0% e 0,2%). Resultados semelhantes foram encontrados em outro ensaio clínico³² com 300 mulheres com endometriose sintomática em que o uso de AMP (104 mg) ou de leuprorrelina provocou reduções equivalentes em pelo menos 4 categorias de avaliação de dor ($p < 0,02$) e melhora em escore composto no 6º e no 18º mês. Reduções à DO no fêmur e na coluna no 6º mês foram significativamente menores com AMP (104 mg) em relação a leuprorrelina. Houve retorno da densidade mineral óssea aos níveis pré-tratamento após 12 meses no grupo AMP, mas não no grupo leuprorrelina. A produtividade total melhorou em ambos os grupos no 6º e no 18º mês.

Ensaio clínico randomizado comparando progestágeno desogestrel (75 mg) com ACO (etinilestradiol 20 mg + desogestrel 150 mg)³³ em uso contínuo por 6 meses, em pacientes com dismenorreia ou dor pélvica após cirurgia conservadora para endometriose, demonstrou melhora tanto da dismenorreia quanto da dor pélvica com ambos os tratamentos. O uso do progestágeno desogestrel foi associado a sangramento de escape em 20% das pacientes; nas usuárias de ACO ocorreu aumento de peso significativo em 15%. Outro ensaio clínico randomizado aberto em mulheres com dor pélvica recorrente após cirurgia conservadora para endometriose em que as lesões de septo retovaginal não foram excisadas, o uso de ACO (etinilestradiol 0,01 mg + acetato de ciproterona 3 mg) ou acetato de noretindrona (2,5 mg/dia, por 12 meses) demonstrou redução semelhante entre os grupos nos escores de dismenorreia, dispareunia profunda e dor não menstrual.

Na análise por intenção de tratar, 62% das pacientes do grupo ACO estavam satisfeitas ou muito satisfeitas após 12 meses de tratamento quando comparadas com 73% do grupo noretindrona³⁴.

Análogos do GnRH

Proporcionam mecanismo de *feedback* negativo na hipófise, gerando hipogonadismo hipogonadotrófico que leva a amenorreia e anovulação, de onde se tem o seu efeito terapêutico. Este efeito inibitório é reversível^{35,36}. Não podem ser administrados por via oral por serem imediatamente destruídos pelo processo digestivo, sendo indicado seu uso por via parenteral – subcutâneo, intramuscular, *spray* nasal ou intravaginal³⁵. Promovem regressão dos implantes e melhora da dor equivalentes às obtidas com danazol, porém com menos efeitos adversos³⁶. Um estudo que avaliou dor e qualidade de vida durante a fase estimulatória do análogo do GnRH demonstrou que, em 2 semanas, os escores da EAV de dor para o grupo tratamento foram maiores. Em 4 semanas, houve melhora significativa da dor no grupo tratado com leuprorrelina. Em relação à qualidade de vida avaliada pelo SF-36 em 4 semanas, não houve diferença significativa entre os grupos³⁷.

• Leuprorrelina

Comparada contra placebo, mostrou diferença significativa no alívio da dismenorreia, da dor e da sensibilidade pélvica e da dispareunia^{38,39}. Ensaio clínico comparando nafarelina, leuprorrelina e placebo mostrou que os medicamentos foram melhores do que o placebo no alívio da dor, sem diferença entre os grupo de tratamentos ativos^{40,41}. O tratamento com leuprorrelina (3,75 mg) comparado com o manejo expectante por 3 meses em 89 mulheres com endometriose estágios III e IV sintomáticas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com GnRH e o grupo controle em relação a taxas de gestação (33% *versus* 40%), recorrência de dor moderada a grave (23% *versus* 24%) e recorrência total de dor em 18 meses (23% *versus* 29%)⁴².

Em estudo aberto comparando acetato de leuprorrelina (3,75 mg, a cada 28 dias) com danazol (200 mg, 3 vezes ao dia, por 24 semanas), houve melhora significativa dos sintomas de endometriose em ambos os tratamentos. Efeitos adversos devido a hipoestrogenismo (fogachos) foram os mais comuns no grupo leuprorrelina, e efeitos anabólicos e androgênicos (ganho de peso e acne) foram os mais frequentes com danazol⁴³.

• Gosserrelina

Estudo comparando gosserrelina (3,6 mg, por via subcutânea, a cada 28 dias) e danazol (200 mg, 3 vezes ao dia) mostrou que ambos os tratamentos diminuíram de maneira semelhante os escores da AFS (aderências, implantes), sintomas pélvicos e achados do exame físico⁴⁴⁻⁴⁶. A melhora foi observada mesmo após 6 meses⁴⁵.

• Triptorrelina

Ensaio clínico randomizado comparando triptorrelina (3,75 mg, por via intramuscular, a cada 28 dias) e placebo demonstrou superioridade do tratamento ativo nas escalas de dor e redução da extensão da endometriose (redução de 50% no grupo triptorrelina comparado a aumento de 17% no grupo placebo)⁴⁷. Em ensaio clínico randomizado aberto de tamanho amostral pequeno⁴⁸, não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à persistência ou recorrência de dor pélvica avaliada por escala verbal, recorrência de endometrioma ou taxas de gestação. Seguimento de 5 anos nas curvas de recorrência de dor e gestação não indicou diferença significativa entre o grupo tratamento e o intervenção.

Quanto à comparação entre os diferentes análogos do GnRH para tratamento da endometriose, são poucos os ensaios clínicos. Os resultados mostraram não haver diferença entre estes fármacos em relação à melhora sintomática das pacientes. Outro ensaio clínico randomizado comparando nafarelina e leuprorrelina verificou não haver diferença significativa na melhora do escore da qualidade de vida em 3 e 6 meses⁴¹.

Um estudo randomizado, duplo-cego⁴⁹, com triptorrelina (T) e leuprorrelina (L) na comparação de 3 meses de tratamento, não mostrou diferenças significativas em padrões bioquímicos de LH, FSH

e estradiol, testes de função hepática e perfil lipídico. Também não houve diferença no surgimento de sintomas de hipoestrogenismo e de sangramento vaginal. Nesse mesmo estudo, houve uma etapa de *cross-over*, e os medicamentos foram avaliados por mais 3 meses. Após 8 semanas da última dose do análogo, mais pacientes do grupo L/T (80%) do que do grupo T/L (51,9%) tinham níveis de estradiol e LH anormalmente baixos. O tempo para retorno das menstruações foi significativamente mais longo no grupo L/T do que no grupo T/L, porém, como houve alteração da sequência dos medicamentos, não se pode concluir se o prolongamento de ação foi pelo último medicamento em uso ou se foi pela sequência adotada.

Comparação de goserrelina e nafarrelina em ensaio clínico randomizado, aberto⁵⁰, mostrou que ambos os tratamentos reduzem significativamente os escores de dor em relação ao início de tratamento, porém sem diferença significativa entre eles. Não foi observada nenhuma diferença significativa nos escores de dor e nos efeitos adversos (fogachos, cefaleia, sudorese, ressecamento vaginal, padrão de sangramento vaginal).

Em resumo, os análogos do GnRH apresentam eficácia e efetividade similares. A nafarrelina, embora apresente eficácia semelhante à dos demais análogos do GnRH, não agrega efetividade e tem posologia que dificulta a adesão ao tratamento, razão por que não se inclui entre os fármacos deste protocolo.

Tratamento combinado

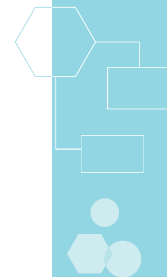
Add-back therapy (associação de tratamentos hormonais ou não hormonais com análogos do GnRH) está indicada para diminuir os efeitos adversos dos análogos do GnRH – hipoestrogenismo, sintomas vasomotores e perda óssea. Os tratamentos hormonais geralmente usados incluem progestágenos, estrógenos ou combinação de progestágenos e estrógenos.

Estudo comparando goserrelina com ou sem TH (17-beta estradiol 2 mg e acetato de noretisterona 1 mg) demonstrou que o acréscimo de TH ocasionou menos fogachos e menor alteração da libido e da secreção vaginal. O tratamento combinado não causa perda da eficácia (melhora da dor e diminuição dos implantes endometrióticos) e apresenta melhora substancial dos sintomas hipoestrogênicos⁵¹ e da qualidade de vida⁵². Metanálise que comparou tibolona e acetato de medroxiprogesterona (100 mg/dia) e noretisterona, associação de estradiol (2 mg) e noretisterona (1 mg/dia) como tratamento combinado não mostrou diferença entre os diversos esquemas em relação à melhora da dor. Ocorreu importante melhora dos efeitos adversos – fogachos, secreção vaginal e diminuição de perda óssea⁵³⁻⁵⁷.

Já outro estudo observou retorno mais rápido de dismenorreia, dor pélvica e nodularidades pélvicas aos valores iniciais no grupo de tratamento combinado com estrogênio em dose mais alta (acetato de noretindrona 5 mg/dia + estrogênios conjugados 1,25 mg/dia) do que nos demais grupos (placebo, acetato de noretindrona 5 mg/dia e acetato de noretindrona 5 mg/dia + estrogênios conjugados 0,625 mg/dia)⁵⁸. Da mesma maneira, um ensaio clínico randomizado pequeno comparando o uso de análogo do GnRH com o de placebo ou associado a etinilestradiol (20 mg) e desogestrel (0,15 mg) verificou melhora significativa de dismenorreia e dor pélvica em ambos os grupos. No grupo GnRH associado a placebo, os níveis séricos de cálcio foram significativamente mais altos e ocorreu maior perda de massa óssea⁵⁹.

Em um ensaio clínico⁶⁰, 133 mulheres com diagnóstico cirúrgico de endometriose e com recorrência de dor pélvica, dismenorreia ou dispareunia foram randomizadas para 3 grupos de tratamento: grupo A) acetato de leuprorrelina (11,25 mg, de 3/3 meses) associado a estrogênio transdérmico e noretindrona (5 mg por via oral); grupo B) acetato de leuprorrelina (11,25 mg, de 3/3 meses); e grupo C) ACO E/P (etinilestradiol 0,03 mg + gestodeno 0,75 mg). As pacientes tratadas apenas com análogo do GnRH ou análogo do GnRH associado a tratamento combinado apontaram maior redução de dor pélvica, dismenorreia e dispareunia do que as tratadas com contraceptivo oral. As pacientes que receberam tratamento combinado obtiveram melhores escores da qualidade de vida, medido pelo SF-36, menor taxa de perda óssea, menos episódios de fogachos em relação ao grupo em uso apenas de análogo do GnRH e semelhante aos escores do contraceptivo oral.

Em uma metanálise⁶¹ que incluiu 15 estudos e 910 mulheres com endometriose diagnosticada por laparoscopia, o uso de tratamento combinado apenas com progestágenos não demonstrou melhora de massa óssea em seguimento de 6 meses (IC 95% -0,21 a 0,52). Quando adotado tratamento combinado com estrógenos ou estrógenos associados a progestágenos, houve aumento significativo de massa óssea em 6 meses (IC 95% -0,77 a -0,21) e em 12 meses (IC 95% -1,02 a -0,10). Este resultado também foi demonstrado em ensaio clínico randomizado duplo-cego⁶² comparando acetato de leuprorrelina (3,75 mg, mensal) e, após a terceira injeção, associado a promegestona (0,5 mg + placebo (PP)) com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, mensal) e, após a



terceira injeção, associado a estradiol (2 mg + promegestona 0,5 mg (EP)). Transcorridos 12 meses de tratamento, as alterações à DO foram maiores no grupo com progestágenos e foram prevenidas no grupo com estrógenos. Em outro estudo⁶³ com tamanho amostral pequeno, também se observou que o número de implantes endometrióticos diminuiu significativamente em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles. À DO, no grupo que recebeu goserrelina e placebo houve redução em 5,02%, e no grupo com TH, aumento de 0,18%. O escore de Kupperman diminuiu em 75%, 129% e 113% no grupo placebo, em 4, 12 e 24 meses, respectivamente, sendo que a diferença entre os grupos no final do tratamento foi significativa.

Em um estudo em que o acetato de goserrelina mensal sem tratamento combinado foi comparado com estradiol (2 mg/dia associados a acetato de noretisterona 1 mg/dia, ambos por via oral, por 2 anos), não houve diferença entre os grupos à DO ao final do tratamento. Após 6 anos de acompanhamento, à DO a média foi de 87,2% no grupo com TH e de 86,8% no grupo sem TH. No entanto, o estudo tinha tamanho amostral pequeno e baixo poder para detectar diferença⁶⁴.

Somente um pequeno estudo com 13 pacientes em que estradiol (1 mg ao dia, por via oral, em 6 pacientes) foi associado a acetato de leuprorrelina apontou uma tendência de os escores de dor serem maiores no grupo em que foi associado estrogênio. Os fogachos foram mais leves no grupo com estradiol. Entretanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas⁶⁵.

Outros tratamentos, como dispositivo intrauterino com levonorgestrel⁶⁶⁻⁶⁹, pentoxifilina^{70,71}, dienogest^{72,73}, anastrozol⁷⁴ e linestrol⁷⁵, medicina chinesa com ervas^{76,77}, infliximab⁷⁸, implante de etonogestrel⁷⁹ e raloxifeno⁸⁰, foram testados para endometriose, mas as evidências são limitadas e não justificam sua recomendação até o presente momento.

8.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Tratamento cirúrgico está indicado quando os sintomas são graves, incapacitantes, quando não houve melhora com tratamento empírico com contraceptivos orais ou progestágenos, em casos de endometriomas, de distorção da anatomia das estruturas pélvicas, de aderências, de obstrução do trato intestinal ou urinário e em pacientes com infertilidade associada à endometriose^{1,25}. A cirurgia pode ser classificada como conservadora ou definitiva.

Cirurgia conservadora

Envolve destruição dos focos de endometriose e remoção de aderências com consequente restauração da anatomia pélvica. Ocorre significativa redução da dor em 6 meses nas pacientes com endometriose mínima, leve ou moderada submetidas à laparoscopia em comparação ao manejo expectante (OR 4,97; IC 95%-1,85 a 13,39)⁸¹.

Cirurgia definitiva

Envolve histerectomia com ou sem ooforectomia (de acordo com a idade da paciente). Está indicada quando há doença grave, persistência de sintomas incapacitantes após terapia medicamentosa ou cirúrgica conservadora, outras doenças pélvicas com indicação de histerectomia e ausência de desejo de engravidar. Histerectomia com salpingooforectomia bilateral com excisão de todos os focos de endometriose mostrou taxas de cura de 90% (estudos não controlados)².

Um ensaio clínico randomizado constatou superioridade da laparoscopia cirúrgica (ablação dos implantes, lise de aderências e ablação do nervo uterossacro) quando comparada com a laparoscopia diagnóstica, verificando-se importante diminuição da dor por período de 1 ano em até 90% das pacientes⁸². Em relação à infertilidade associada a endometriose mínima ou leve, um estudo com 341 pacientes mostrou aumento da taxas cumulativas de gravidez com a laparoscopia cirúrgica (ressecção ou ablação cirúrgica dos implantes)¹⁸. Tais resultados não se reproduziram em um estudo com menor número de pacientes⁸³.

8.3 TRATAMENTO COMBINADO

O uso de supressão hormonal previamente à cirurgia pode diminuir a necessidade de dissecação cirúrgica, porém não prolonga o intervalo livre de doença, não aumenta as taxas de fertilidade nem reduz as taxas de recorrência²⁰.



O acréscimo de danazol em dose baixa (100 mg/dia) em esquema de tratamento cirúrgico associado a análogo do GnRH mostrou melhora dos sintomas dolorosos e manteve controle da dor por 12 e 24 meses⁸⁴. Porém seu uso a curto prazo (3 meses) não evidenciou benefício em outro estudo com pacientes em estágios 3 e 4 da AFS⁸⁵. Estudo prospectivo não controlado usando ACO pós-tratamento cirúrgico não verificou diferença nas taxas de recorrência de sintomas de endometriose ou formação de endometriomas⁸⁶. Dois estudos com análogos do GnRH após cirurgia para endometriose demonstraram melhor controle da dor e retardo na recorrência em período de acompanhamento de mais de 12 meses em relação ao placebo, porém sem alteração das taxas de fecundidade^{17,87}. Outros ensaios clínicos, com pequeno tamanho amostral, testando análogos por período curto (3 meses) após cirurgia, não apontaram benefício na melhora da dor nem nas taxas de fecundidade^{16,42,48}. Assim sendo, as evidências de benefício do tratamento combinado não são inequívocas, ficando o tratamento medicamentoso reservado para pacientes sintomáticas após o tratamento cirúrgico.

Uma metanálise⁸⁸ incluiu 11 estudos que avaliaram a efetividade do tratamento clínico antes e após cirurgia em mulheres com endometriose. Em um ensaio clínico randomizado comparando somente tratamento cirúrgico com tratamento clínico pré-cirúrgico, houve melhora significativa de escores AFS no grupo que associou medicamento. Em relação ao tratamento pós-cirúrgico, foram incluídos 8 ensaios clínicos randomizados os quais não demonstraram benefício na melhora da dor ou nas taxas de gestação, porém verificaram diminuição de recorrência da doença. Na comparação de tratamento clínico pré-cirúrgico com tratamento pós-cirúrgico, um ensaio clínico randomizado não verificou diferenças significativas entre os grupos em relação à dor pélvica, a nodularidades pélvicas e à dispareunia. Comparando tratamento clínico pré-cirúrgico associado a tratamento pós-cirúrgico com somente tratamento pós-cirúrgico, um ensaio clínico randomizado não encontrou diferença entre os grupos em relação aos escores AFS e às taxas de gestação. Nessa metanálise há evidências insuficientes para concluir que a combinação de supressão hormonal com cirurgia ofereça algum ganho significativo.

8.4 FÁRMACOS

- Anticoncepcionais orais: apresentações disponíveis no SUS
- Danazol: cápsulas de 50 mg, 100 mg e 200 mg
- Análogos do GnRH
 - Goserrelina: seringa com dose única de 3,6 mg ou de 10,8 mg
 - Leuprorrelina: frasco-ampola com 3,75 mg ou de 11,25 mg
 - Triptorrelina: frasco-ampola com 3,75 mg ou de 11,25 mg

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

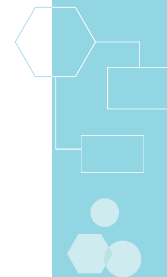
- Anticoncepcionais orais: uso de acordo com apresentações disponíveis no SUS
- Danazol: 200 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, podendo a dose ser aumentada até 400 mg, 2 vezes ao dia²
- Análogos do GnRH
 - Goserrelina: 3,6 mg, por via subcutânea, mensalmente, ou 10,8 mg, a cada 3 meses
 - Leuprorrelina: 3,75 mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25 mg, a cada 3 meses
 - Triptorrelina: 3,75 mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25 mg, a cada 3 meses

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO CLÍNICO

- Diminuição da dor (em geral em torno de 3 semanas)
- Regressão de nódulos endometrióticos (em cerca de 6 semanas)

8.7 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A maior parte dos estudos^{26,40,41,45,51,89,90} tratou as pacientes por um período de 6 meses. A duração do tratamento recomendada é de 3-6 meses. Pacientes que já fizeram uso de análogos do GnRH por período de 6 meses e que permaneceram sintomáticas ou com recidiva de dor relacionada à endometriose devem ser encaminhadas para serviços especializados.



9 MONITORIZAÇÃO

- Danazol: contagem de plaquetas a cada 4-6 meses (trombocitose/ trombocitopenia foram observadas). Em pacientes fazendo uso de danazol e carbamazepina, podem ocorrer significativos aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade.
- Análogos do GnRH: pacientes que forem encaminhadas aos serviços especializados e fizerem uso de análogos do GnRH por período superior a 6 meses devem ser avaliadas quanto ao risco de osteoporose.
- Medroxiprogesterona: como há inibição central da liberação de FSH, é também necessária a realização de DO a cada 2 anos para descartar osteoporose.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

As pacientes devem ser reavaliadas a cada 6 meses para liberação do tratamento com danazol e análogos do GnRH. Solicitações de retratamento ou por períodos mais prolongados incluem-se nos Casos Especiais deste protocolo. Pacientes que fizeram uso dos medicamentos de maneira escalonada (contraceptivos orais, progestágenos, análogos do GnRH) e permaneceram sintomáticas ou tiveram recidiva da sintomatologia dolorosa para reavaliação de retratamento devem ser encaminhadas para serviços especializados. Elas poderão repetir o tratamento sem necessidade de novos exames diagnósticos, requerendo-se apenas o laudo médico com a sintomatologia que ateste a ausência de resposta terapêutica.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com endometriose devem ser atendidas em serviços especializados em Ginecologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no protocolo de tratamento.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

A liberação de uso de danazol ou de análogos do GnRH para o tratamento da endometriose depende de comprovação por laudo médico de que a paciente foi tratada anteriormente com ACO ou progestágenos, sem resposta clínica, e de comprovação diagnóstica, conforme os itens Diagnóstico e Critérios de Inclusão.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

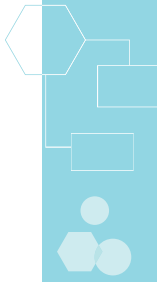
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). The ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis [Internet]. Grimbergen: ESHRE; [updated 2007 Jun 30; cited 2009 Oct 9]. Available from: <http://guidelines.endometriosis.org>.
2. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. N Engl J Med. 1993;328(24):1759-69.
3. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. Hum Reprod. 2001;16(12):2668-71.
4. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. N Engl J Med. 2001;345(4):266-75.
5. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. Clin Obstet Gynecol. 1999;42(3):620-32.
6. Schenken RS. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of endometriosis [Internet]. Waltham (MA):UpToDate; 2009 [cited 2010 May17]. Available from:<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ZtfKKr4dLaTYds/&selectedTitle=1~150>.
7. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004;364(9447):1789-99.
8. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update. 2005;11(6):595-606. Epub 2005 Sep 19.

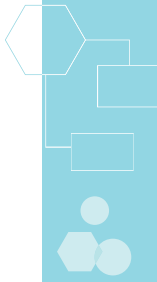


9. Farquhar C. Endometriosis. *Clin Evid*. 2002;(7):1654-62.
10. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*. 1985;43(3):351-2.
11. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-21.
12. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*. 2005;308(5728):1587-9.
13. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod*. 2003;18(4):760-6.
14. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1989;51(1):63-7.
15. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(7):1407-13.
16. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(5):1205-7.
17. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(7):672-7.
18. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med*. 1997;337(4):217-22.
19. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril*. 2002;78(5):961-72.
20. Schenken RS. Overview of the treatment of endometriosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 17]. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ie7xLcpH_GU9HJi&selectedTitle=1~150.
21. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1583-8. Epub 2007 Dec 27.
22. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1541-7. Epub 2007 Apr 16.
23. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;60(1):75-9.
24. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardivino I, Struzziero E, et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;88(1):11-4.
25. Reddy S, Rock JA. Treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 1998;41(2):387-92.
26. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000068.
27. Miller JD, Shaw RW, Casper RF, Rock JA, Thomas EJ, Dmowski WP, et al. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 1998;70(2):293-6.
28. Wong AY, Tang L. An open and randomized study comparing the efficacy of standard danazol and modified triptorelin regimens for postoperative disease management of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1522-7.
29. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002122.
30. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(2):396-401.
31. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot



- medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2006;85(2):314-25.
32. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod*. 2006;21(1):248-56. Epub 2005 Sep 21.
 33. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, et al. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;135(2):188-90. Epub 2006 Sep 11.
 34. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1375-87.
 35. Moghissi KS. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Womens Health*. 2000;5(1):5.
 36. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000346.
 37. Miller JD. Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1483-8.
 38. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril*. 1990;54(3):419-27.
 39. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol*. 1999;93(1):51-8.
 40. Agarwal SK, Hamrang C, Henzl MR, Judd HL. Nafarelin vs. leuprolide acetate depot for endometriosis. Changes in bone mineral density and vasomotor symptoms. *Nafarelin Study Group. J Reprod Med*. 1997;42(7):413-23.
 41. Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA, Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med*. 1999;44(12):1000-6.
 42. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2399-402.
 43. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, Ammaturo FP, Amato G, Carella C, et al. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(6):523-6.
 44. Goserelin depot versus danazol in the treatment of endometriosis the Australian/New Zealand experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996;36(1):55-60.
 45. Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Zoladex Endometriosis Study Team. Fertil Steril*. 1992;58(2):265-72.
 46. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. *The Zoladex Endometriosis Study Group. Obstet Gynecol*. 1993;82(2):198-205.
 47. Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(4):702-8.
 48. Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(2):194-8. Epub 2006 Dec 18.
 49. Cheung TK, Lo KW, Lam CW, Lau W, Lam PK. A crossover study of triptorelin and leuprorelin acetate. *Fertil Steril*. 2000;74(2):299-305.
 50. Bergqvist A; SCANDET Group. A comparative study of the acceptability and effect of goserelin and nafarelin on endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(6):425-32.
 51. Kiilholma P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen

- add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 1995;64(5):903-8.
52. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(7):628-37.
 53. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group*. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):16-24.
 54. Mäkräinen L, Rönnerberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;65(1):29-34.
 55. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1056-62.
 56. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67(1):40-5.
 57. Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Lam C, Lau E, Haines C. Dose effects of progesterone in add-back therapy during GnRHa treatment. *J Reprod Med*. 2005;50(1):35-40.
 58. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):709-19.
 59. Gnoth CH, Gödtke K, Freundl G, Godehardt E, Kienle E. Effects of add-back therapy on bone mineral density and pyridinium crosslinks in patients with endometriosis treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(1):37-41.
 60. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1303-8.
 61. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001297.
 62. Fernandez H, Lucas C, Hedon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1465-71. Epub 2004 Apr 22.
 63. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril*. 2000;74(3):534-9.
 64. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril*. 2000;74(5):964-8.
 65. Hurst BS, Gardner SC, Tucker KE, Awoniyi CA, Schlaff WD. Delayed oral estradiol combined with leuprolide increases endometriosis-related pain. *JSLs*. 2000;4(2):97-101.
 66. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005072.
 67. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1993-8. Epub 2005 Mar 24.
 68. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2003;80(2):305-9.
 69. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(3):485-8.
 70. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):62-6.
 71. Lv D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007677.
 72. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91(3):675-81.
 73. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, et al. Dienogest is as



- effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*. 2002;77(4):684-92.
74. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2004;19(1):160-7.
 75. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lübken G, Förtig P, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuporelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15(3):202-9.
 76. Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G, Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD006568.
 77. Yang DX, Ma WG, Qu F, Ma BZ. Comparative study on the efficacy of Yiweining and Gestrinone for post-operational treatment of stage III endometriosis. *Chin J Integr Med*. 2006;12(3):218-20.
 78. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2008;23(9):2017-23. Epub 2008 Jun 12.
 79. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29-34. Epub 2008 Sep 25.
 80. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Kozioł D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):88-96.
 81. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001300.
 82. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1070-4.
 83. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1332-4.
 84. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2371-4.
 85. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1335-7.
 86. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):588-92.
 87. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(5):860-4.
 88. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003678.
 89. Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):570-4.
 90. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):574-6



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Danazol, Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **danazol, gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina**, indicados para o tratamento de **endometriose**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- diminuição da dor;
- redução dos nódulos endometrióticos.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso dos medicamentos:

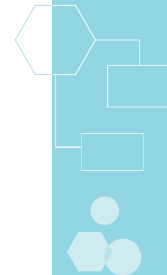
- contraindicados para gestantes ou para mulheres que planejam engravidar;
- contraindicados para mulheres que estão amamentando;
- efeitos adversos do danazol – frequentes: distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões; menos frequentes: inchaço, escurecimento da urina, cansaço, sonolência, acne, aumento da oleosidade do cabelo e da pele, queda de cabelo, alteração da voz, crescimento do clitóris; raros: adenoma, catarata, eosinofilia, disfunção hepática, pancreatite, hipertensão intracraniana manifestada por dor de cabeça, náuseas e vômitos, leucocitose, pancreatite, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, fotossensibilidade;
- efeitos adversos do gosserrelina – frequentes: calorões, distúrbios menstruais; menos frequentes: visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite; raros: angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitas;
- efeitos adversos do leuprorrelina – frequentes: calorões, diarreia, distúrbios menstruais; menos frequentes: arritmias cardíacas, palpitações; raros: boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldade para dormir, delírios, dor no corpo, queda de cabelo e distúrbios oftalmológicos;
- efeitos adversos do triptorrelina – frequentes: calorões, dores nos ossos, dor no local da injeção, hipertensão, dor de cabeça; menos frequentes: dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia; raros: tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia);
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendida, inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ☐ danazol
- ☐ gosserrelina
- ☐ leuprorrelina
- ☐ triptorrelina

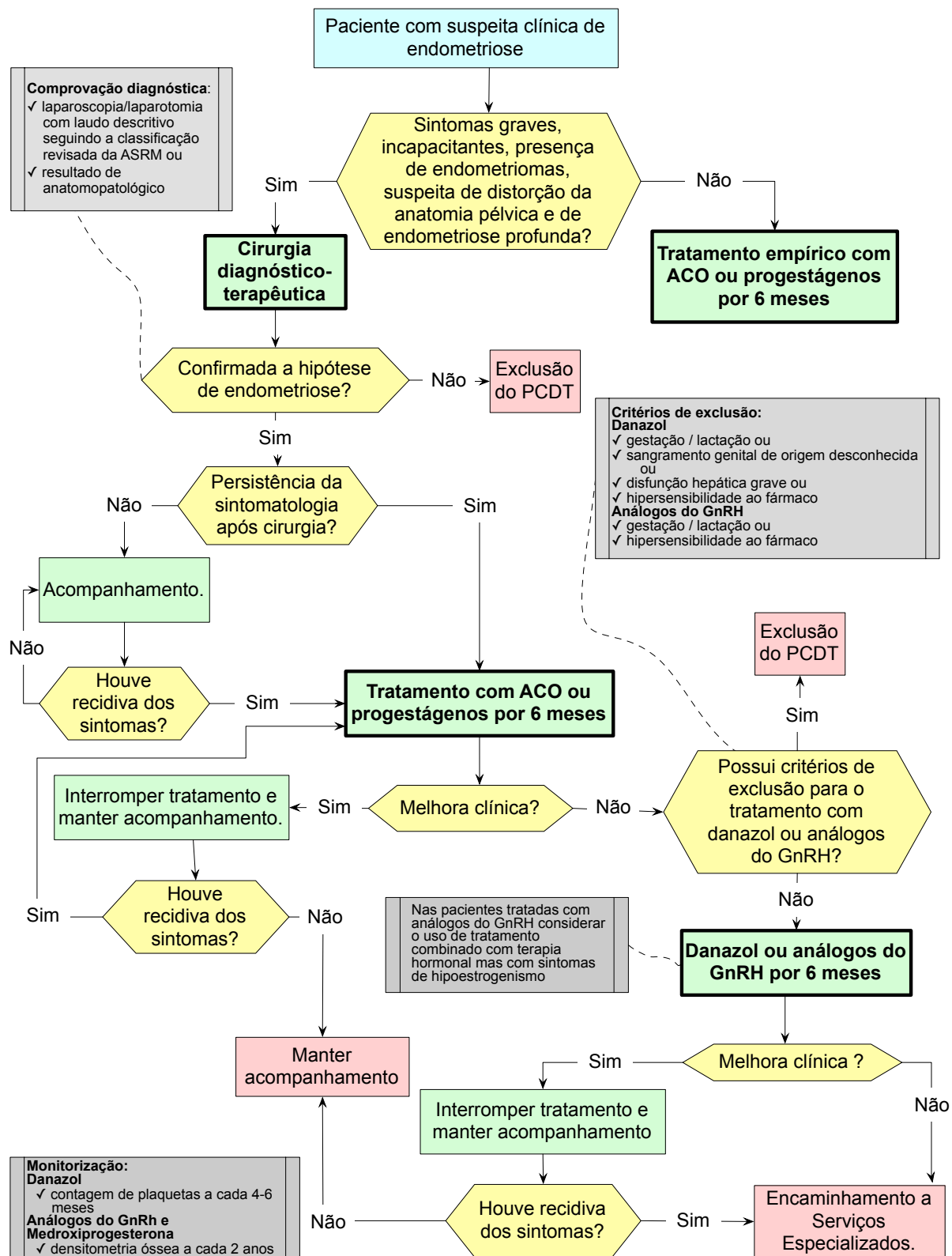


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
 Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
 Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

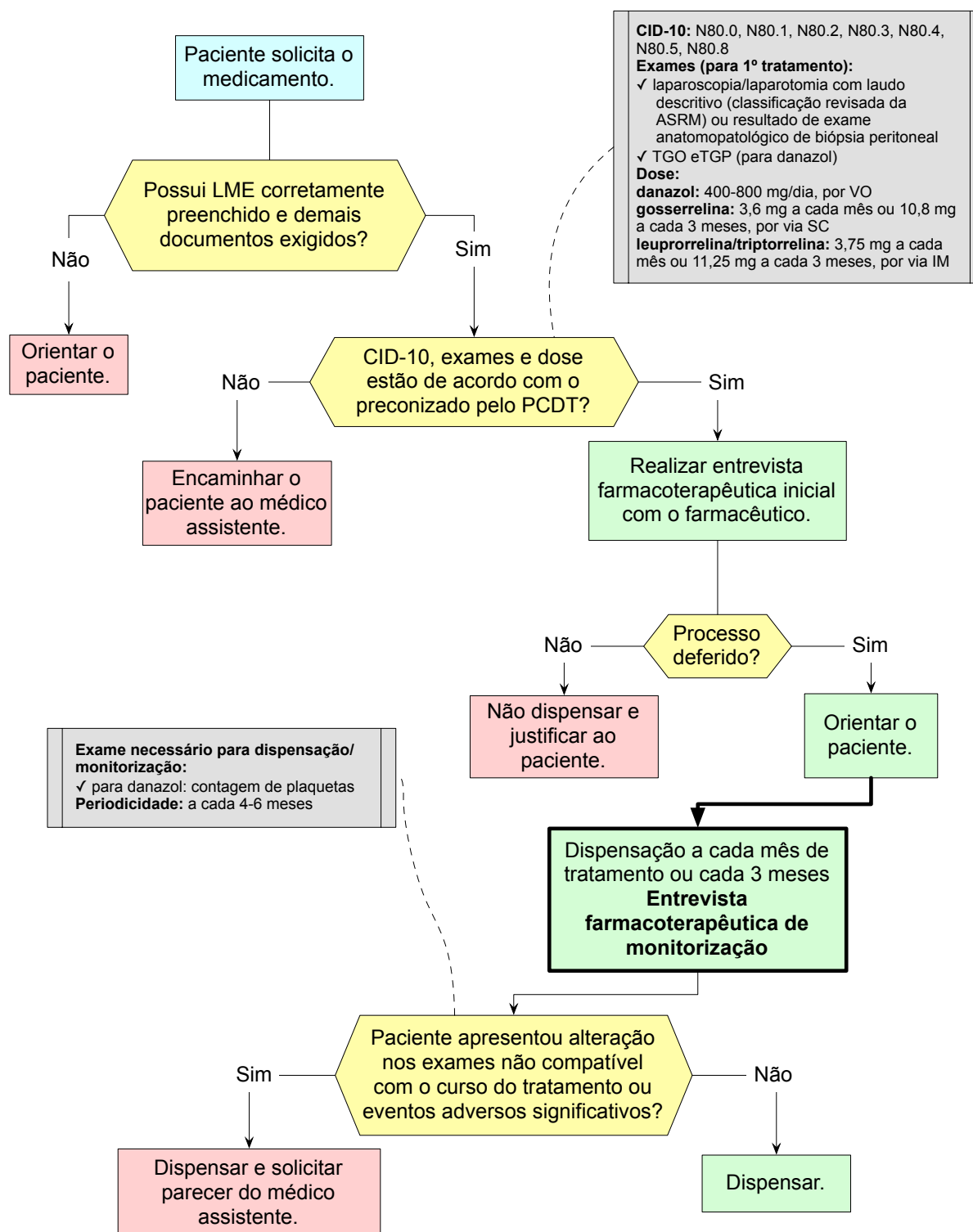
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Endometriose



Fluxograma de Dispensação de Danazol, Goserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina



Ficha Farmacoterapêutica

Endometriose

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais os tratamentos já realizados para endometriose? Quando?

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Uso concomitante de danazol e carbamazepina pode ocasionar toxicidade da carbamazepina.

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais para Uso de Danazol

	Inicial	6º mês	12º mês
Data prevista			
Data			
Plaquetas			

3.1 Apresentou contagem de plaquetas fora da normalidade?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente

sim → Passar para a pergunta 3.3

sim → Dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas:

Danazol: distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões, inchaço, escurecimento da urina, fadiga, sonolência, acne, aumento da oleosidade do cabelo e da pele, alopecia, alteração da voz, crescimento do clitóris, cefaleia, náuseas e vômitos, *rash* cutâneo, fotossensibilidade

Gosserrelina: calorões, distúrbios menstruais, visão borrada, diminuição da libido, fadiga, cefaleia, náuseas, vômitos, insônia, ganho de peso, vaginite, dor no peito, dor nas pernas

Leuprorrelina: calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, insônia, delírios, mialgias, alopecia e distúrbios oftalmológicos

Triptorrelina: calorões, dores nos ossos, dor no local da injeção, hipertensão, cefaleia, dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia, tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

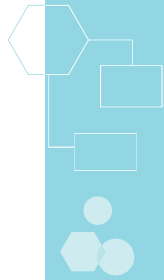
♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

* A dispensação dos análogos de GnRH pode ser feita a cada 3 meses (para as apresentações trimestrais dos medicamentos).



Guia de Orientação ao Paciente Danazol, Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ENDOMETRIOSE**.

1 DOENÇA

- A camada de tecido que recobre o útero internamente e que sangra durante a menstruação é o endométrio. Endometriose é uma doença na qual este tecido se desenvolve fora do útero causando inflamação. O sintoma mais comum é dor no baixo ventre.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora a dor e proporciona às mulheres a chance de engravidar.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

Danazol:

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve as cápsulas na embalagem original.

Gosserrelina, leuprorrelina, triptorrelina:

- Guarde estes medicamentos em locais com temperatura inferior a 25°C.

4 ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Danazol:

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) com um copo de água. Procure tomar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.

Gosserrelina, leuprorrelina, triptorrelina:

- Os medicamentos deverão ser administrados por injeção subcutânea ou intramuscular.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento que você está recebendo com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não prepare ou aplique o medicamento até que esteja bem treinada.
- Procure orientação com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

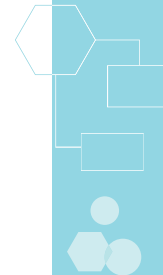
5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

Danazol:

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, aparecimento de espinhas, crescimento de pelos, engrossamento da voz.

Gosserrelina, leuprorrelina, triptorrelina:

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor ou inchaço no local de aplicação da injeção, ondas de calor, dores nos ossos, alergias na pele, dor de cabeça, náuseas, vômitos, queda de cabelo.



- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina podem ser usados 1 vez por mês ou a cada 3 meses. Portanto, verifique a apresentação recebida para não correr o risco de usar o medicamento em intervalos diferentes do recomendado. Em caso de dúvida, procure orientação com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).

8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - **Exame para danazol:** contagem de plaquetas a cada 4-6 meses

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Esclerose Lateral Amiotrófica

Portaria SAS/MS nº 496, de 23 de dezembro de 2009.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para a síndrome de esclerose lateral amiotrófica atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo.

Na base Medline/PubMed: *“Riluzole”[Substance Name] AND “Amyotrophic Lateral Sclerosis”[Mesh]; “Riluzole”[Substance Name] AND “motor neuron disease”[Mesh];*

Na base Ovid MEDLINE: *Riluzole AND Amyotrophic Lateral Sclerosis AND Clinical Trial [Publication Type]; Riluzole AND motor neuron disease AND Clinical Trial [Publication Type]* limitadas a: *“Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”*.

Na base Cochrane: *“Riluzole”; “Amyotrophic Lateral Sclerosis”; “Motor neuron disease”*.

Avaliados todos os estudos disponíveis, foram selecionados metanálises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplos-cegos publicados até 30/09/2009.

2 INTRODUÇÃO

Esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma das principais doenças neurodegenerativas, ao lado das doenças de Parkinson e de Alzheimer. Sua incidência na população varia de 0,6- 2,6 por 100.000 habitantes^{1,2}. Idade é o fator preditor mais importante para sua ocorrência, sendo mais prevalente nos pacientes com idade entre 55 e 75 anos³. Trata-se de um distúrbio progressivo que envolve a degeneração do sistema motor em vários níveis: bulbar, cervical, torácico e lombar⁴.

Acredita-se que, por ocasião do primeiro sintoma, mais de 80% dos neurônios motores já foram perdidos⁵. Mais de 90% dos casos são esporádicos, e o restante tem padrão de herança autossômica dominante, às vezes relacionado à mutação do gene SOD1⁶. A sobrevida média dos pacientes com ELA é de 3-5 anos. Na ausência de ventilação mecânica prolongada, a porcentagem de sobreviventes em 10 anos é de 8%-16%⁷, podendo chegar a 15 anos ou mais com a ajuda de suporte ventilatório⁸.

O quadro clínico de ELA reflete a perda de neurônios do sistema motor – do córtex ao corno anterior da medula. Sinais físicos deste distúrbio envolvem achados nos neurônios motores superior e inferior. Disfunção sensitiva é incompatível com o diagnóstico de ELA, a não ser que faça parte de um distúrbio subjacente. Os achados físicos correlacionam-se com as diferentes topografias da degeneração dos núcleos motores: bulbar, cervical ou lombar.

Pacientes com ELA de início bulbar apresentam disartria, disfagia ou ambas. Exclusão de outras causas potenciais é importante, tais como carcinoma esofágico e miastenia *gravis*. O envolvimento bulbar pode ser devido à degeneração do neurônio motor inferior (paralisia bulbar), do superior (paralisia pseudobulbar) ou de ambos. Paralisia bulbar é associada com paralisia facial inferior e superior e dificuldade de movimento palatal com atrofia, fraqueza e fasciculação da língua. A paralisia pseudobulbar é caracterizada por labilidade emocional (também conhecida como risada ou choro patológicos), aumento do reflexo mandibular e disartria⁵.

Pacientes com ELA de início cervical apresentam sintomas nos membros superiores, uni ou bilateralmente. Fraqueza proximal pode-se apresentar com dificuldade nas tarefas associadas à abdução do ombro, tais como lavar ou pentear o cabelo; fraqueza distal pode se manifestar em atividades que requeiram

Consultores: Pedro Schestatsky, Márcia Fagundes Lorena Chaves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

habilidade de pinçamento. Sinais físicos nos membros superiores podem também ser devidos à disfunção do neurônio motor superior, do inferior ou de ambos. O braço pode apresentar atrofia intensa com fasciculação profusa, mas com reflexos hiperativos.

Pacientes com ELA de início lombar apresentam degeneração de neurônios motores lombares que pode manifestar-se com pé caído e dificuldade de subir escadas (fraqueza proximal).

Os principais sinais e sintomas de ELA podem ser reunidos em dois grupos^{4,9}:

- sinais e sintomas resultantes diretos da degeneração motoneuronal – fraqueza e atrofia, fasciculações e câibras musculares, espasticidade, disartria, disfagia, dispneia e labilidade emocional;
- sinais e sintomas resultantes indiretos dos sintomas primários – distúrbios psicológicos, distúrbios de sono, constipação, sialorreia, espessamento de secreções mucosas, sintomas de hipoventilação crônica e dor.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G12.2 Doença do neurônio motor

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

O diagnóstico de ELA é evidente nos pacientes com longa evolução da doença e sinais e sintomas generalizados. O diagnóstico precoce da doença, quando o paciente tem apenas sintomas focais em uma ou duas regiões (bulbar, membros superiores, tronco ou membros inferiores), pode ser difícil e dependerá da presença de sinais em outras regiões afetadas e de várias investigações seriadas^{10,11}. O tempo médio do início dos sintomas até a confirmação diagnóstica é de aproximadamente 10-13 meses¹². O diagnóstico de ELA é feito com base na presença de sinais de comprometimento do neurônio motor superior e inferior concomitantes em diferentes regiões. Os critérios de *El Escorial* classificam os diagnósticos em vários subtipos¹³.

ELA definitiva

Sinais de neurônio motor superior (NMS) e inferior (NMI) em três regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacra).

ELA provável

Sinais de NMS e NMI em duas regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacra) com algum sinal de NMS rostral aos sinais de NMI.

ELA provável com suporte laboratorial

Sinais de NMS e NMI em uma região ou sinais de NMS em uma ou mais regiões associados à evidência de denervação aguda à eletroneuromiografia em dois ou mais segmentos.

ELA possível

Sinais de NMS e NMI em uma região somente.

ELA suspeita

Sinais de NMS em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacra).

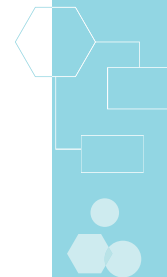
Sinais de NMI em uma ou mais regiões (bulbar, cervical, torácica ou lombossacra).

Em todas as modalidades, deve haver evidência de progressão da doença e ausência de sinais sensitivos.

4.2 EXAMES COMPLEMENTARES

Pacientes com suspeita de ELA devem realizar uma série de exames, com os respectivos resultados compatíveis com a doença:

- ressonância magnética (RM) de encéfalo e junção craniocervical com ausência de lesão estrutural que explique os sintomas;



- eletroneuromiografia (ENMG) dos 4 membros com presença de denervação em mais de um segmento e neurocondução motora e sensitiva normais;
- hemograma completo dentro da normalidade;
- função renal (ureia e creatinina) dentro da normalidade;
- função hepática (ALT/TGP, AST/TGO) e protrombina dentro da normalidade.

4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nos estágios iniciais da doença, em que pode haver sinais mínimos de disfunção dos NMS e NMI, a ELA pode ser confundida com uma série de outras condições clínicas, com os respectivos diagnósticos diferenciais¹⁴:

- outras doenças do neurônio motor – esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, atrofia muscular espinhal, atrofia muscular espinobulbar;
- doenças estruturais – mielopatia espondilótica, malformação de Arnold-Chiari, siringomielia ou bulbia, irradiação do sistema nervoso central (SNC), acidente vascular cerebral, tumor;
- doenças tóxicas/metabólicas – hipertireoidismo, hiperparatireoidismo, intoxicação por metais pesados, latirismo;
- doenças inflamatórias autoimunes – neuropatia motora multifocal com bloqueio de condução, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, esclerose múltipla, miastenia *gravis*, miosite por corpos de inclusão, polimiosite, síndrome paraneoplásica;
- doenças hereditárias – deficiência de hexosaminidase A, paresia espástica com amiotrofia, ataxia espinocerebelar, distrofia muscular orofaríngea, adrenomieloneuropatia, deficiência de maltase ácida;
- doenças infecciosas – HIV, HTLV-1, doença de Creutzfeldt-Jakob, sífilis;
- outras doenças degenerativas do SNC – degeneração corticobasal, demência por corpos de Lewy, atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva, doença de Parkinson;
- fasciculações benignas;
- amiotrofia monomérica – doença de Hirayama.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem os critérios diagnósticos para ELA definitiva ou ELA provável com suporte laboratorial, avaliados por médico especialista em Neurologia através de laudo detalhado.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das condições abaixo:

- insuficiência renal ou hepática;
- outra doença grave ou incapacitante, incurável ou potencialmente fatal;
- outras formas de doenças do corno anterior medular;
- eletroneuromiografia sem demonstração de bloqueio da condução motora ou sensitiva;
- demência e distúrbios visuais, autonômicos e esfinterianos;
- gravidez ou amamentação;
- ventilação assistida;
- hipersensibilidade ao medicamento.

7 TRATAMENTO

Várias estratégias modificadoras da doença têm sido testadas em ensaios clínicos¹⁵⁻³², mas apenas um medicamento (riluzol) foi aprovado até agora. Bensimon e cols.³³ publicaram o primeiro estudo duplo-cego, randomizado, avaliando o papel do riluzol na ELA. Foram estratificados 155 pacientes de acordo com a topografia de início da doença e submetidos ao tratamento com riluzol na dose de 100 mg/dia. Após 573 dias, 58% dos pacientes do grupo placebo estavam vivos, em contraste com 74%



do grupo riluzol. O subgrupo mais beneficiado apresentava doença em nível bulbar na fase inicial, com aumento de sobrevida de aproximadamente 2-3 meses. Além disso, a perda de força muscular foi significativamente mais lenta no grupo tratado. Um estudo publicado 2 anos mais tarde, envolvendo centros americanos e um número maior de pacientes, confirmou estes achados³⁴.

Depois da publicação de uma revisão sistemática do grupo Cochrane¹⁵ e uma avaliação pelo *Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido³⁵, foram recomendados estudos adicionais para investigar os aspectos do potencial de efetividade do riluzol na ELA. O uso deste medicamento tem resultado em uma sobrevida maior do que a reportada nos ensaios clínicos randomizados controlados, achado que necessita de confirmação³⁶.

7.1 FÁRMACO

Riluzol: comprimidos de 50 mg

7.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento com riluzol deve ser iniciado na dose de 50 mg, por via oral, a cada 12 horas, administrados 1 hora antes ou 2 horas após as refeições.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tempo de tratamento é indeterminado e dependerá da tolerabilidade do paciente.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento do tempo de sobrevida

8 MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento a longo prazo deverá ser realizado por neurologista clínico³⁷. Recomenda-se a realização dos seguintes exames: hemograma, plaquetas e enzimas hepáticas antes de iniciar o tratamento, no primeiro, no segundo, no terceiro, no sexto, no nono e no décimo segundo mês e, após, quando clinicamente necessário.

Critérios para suspensão do tratamento

- Quando ALT/TGP ou AST/TGO estiver 5 vezes acima do limite superior da normalidade
- Quando ocorrer citopenia: leucócitos totais < 3.000/mm³ ou neutrófilos < 1.500/mm³ ou plaquetas < 100.000/mm³ ou hemoglobina < 10 g/dl
- Evolução para ventilação assistida

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

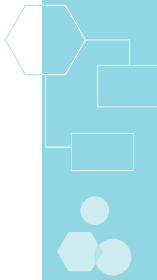
Os pacientes devem ter nova consulta agendada após 1 mês de tratamento para avaliação dos efeitos adversos e após 1 ano para avaliação da efetividade do riluzol.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, da adequação do uso do medicamento e do acompanhamento pós-tratamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(12):1106-15.
2. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 2007;68(13):1002-7.
3. Phukan J, Hardiman O. The management of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(2):176-86.
4. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2007;369(9578):2031-41.
5. Mitsumoto H, Rabkin JG. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: "prepare for the worst and hope for the best". *JAMA*. 2007;298(2):207-16.
6. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(1):37-46.
7. Riviere M, Meininger V, Zeisser P, Munsat T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol*. 1998;55(4):526-8.
8. Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology*. 2003;61(1):135-7.
9. Li TM, Day SJ, Alberman E, Swash M. Differential diagnosis of motoneuron disease from other neurological conditions. *Lancet*. 1986;2(8509):731-3.
10. Wilbourn AJ. Clinical neurophysiology in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: the Lambert and the El Escorial criteria. *J Neurol Sci*. 1998;160(Suppl 1):S25-9.
11. Meininger V. Getting the diagnosis right: beyond El Escorial. *J Neurol*. 1999;246(Suppl 3):III10-2.
12. Chiò A. ISIS Survey: an international study on the diagnostic process and its implications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 1999;246(Suppl 3):III1-5.
13. Brooks BR, Miller RG, Awash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(5):293-9.
14. Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol*. 2007;7(2):74-81.
15. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD001447.
16. Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002064.
17. Bongioanni P, Reali C, Sogos V. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004302.
18. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: The BDNF Study Group (Phase III). *Neurology*. 1999;52(7):1427-33.
19. Ochs G, Penn RD, York M, Giess R, Beck M, Tonn J, et al. A phase I/II trial of recombinant methionyl human brain derived neurotrophic factor administered by intrathecal infusion to patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1(3):201-6.
20. Meininger V, Bensimon G, Bradley WR, Brooks B, Douillet P, Eisen AA, et al. Efficacy and safety of xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: results of two phase III trials. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5(2):107-17.
21. de Paulis T. ONO-2506. Ono. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003;4(7):863-7.
22. Gordon PH, Moore DH, Gelinas DF, Qualls C, Meister ME, Werner J, et al. Placebo-controlled phase I/II studies of minocycline in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2004;62(10):1845-7.
23. Pontieri FE, Ricci A, Pellicano C, Benincasa D, Buttarelli FR. Minocycline in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci*. 2005;26(4):285-7.
24. Ryberg H, Askmark H, Persson LI. A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters. *Acta Neurol Scand*. 2003;108(1):1-8.
25. Gordon PH, Doorish C, Montes J, Mosley RL, Diamond B, Macarthur RB, et al. Randomized controlled phase II trial of glatiramer acetate in ALS. *Neurology*. 2006;66(7):1117-9.
26. Orrell RW. AEOL-10150 (Aeolus). *Curr Opin Investig Drugs*. 2006;7(1):70-80.



27. Meininger V, Asselain B, Guillet P, Leigh PN, Ludolph A, Lacomblez L, et al. Pentoxifylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006;66(1):88-92.
28. Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I, Kalmijin S, Beijer C, de Visser M, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(4):437-45.
29. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001;2(1):9-18.
30. Cudkovic ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Brown RH Jr, Johnson H, Qureshi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2003;61(4):456-64.
31. Miller RG, Moore DH 2nd, Gelinas DF, Dronsky V, Mendoza M, Barohn RJ, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2001;56:843-8.
32. Beghi E, Chiò A, Inghilleri M, Mazzini L, Micheli A, Mora G, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in ALS. Italian Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group. *Neurology*. 2000;54(2):469-74.
33. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(9):585-91.
34. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*. 1996;347(9013):1425-31.
35. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of riluzole (Rilutek) for the treatment of motor neurone disease [Internet]. London: NICE; [cited 2010 Apr 29]. Available from: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=ta020>.
36. Mitchell JD, O'brien MR, Joshi M. Audit of outcomes in motor neuron disease (MND) patients treated with riluzole. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006;7(2):67-71.
37. Drug Facts and Comparisons 2008. 72 ed. St Louis. FACTS and Comparisons, 2008.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Riluzol

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **riluzol**, indicado para o tratamento de **esclerose lateral amiotrófica**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a seguinte melhora:

- aumento do tempo de sobrevida.

Fui também claramente informado(a) a respeito de contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- os efeitos adversos já relatados – fraqueza, sono, náuseas, vômitos, diarreia, dor na barriga, formigamentos, alteração nas enzimas do fígado, dor de cabeça, aumento dos batimentos do coração, diminuição das células brancas (diminuição das defesas) e vermelhas (anemia) do sangue;
- contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao riluzol ou aos componentes da fórmula e para aqueles com problemas no fígado.

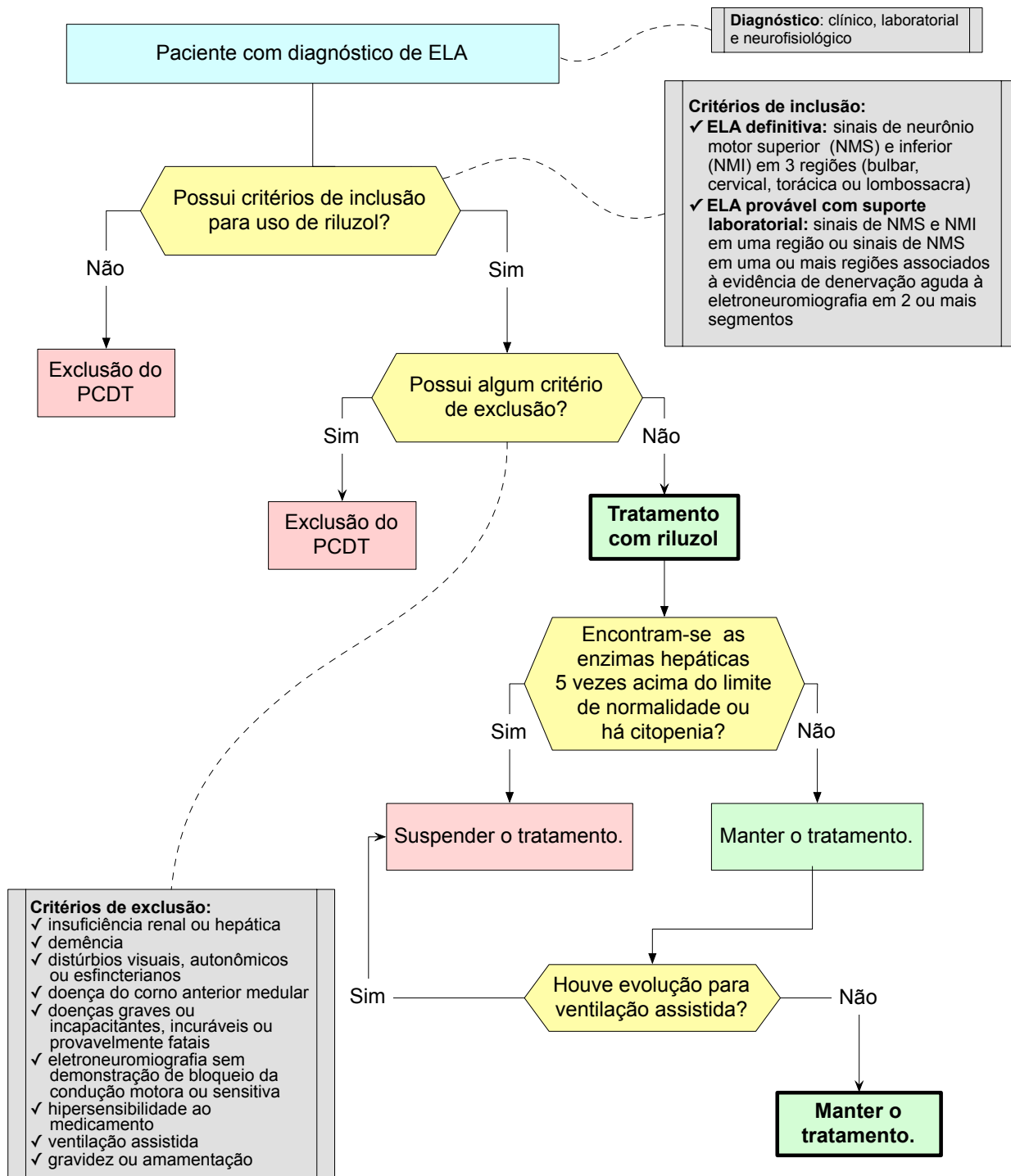
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

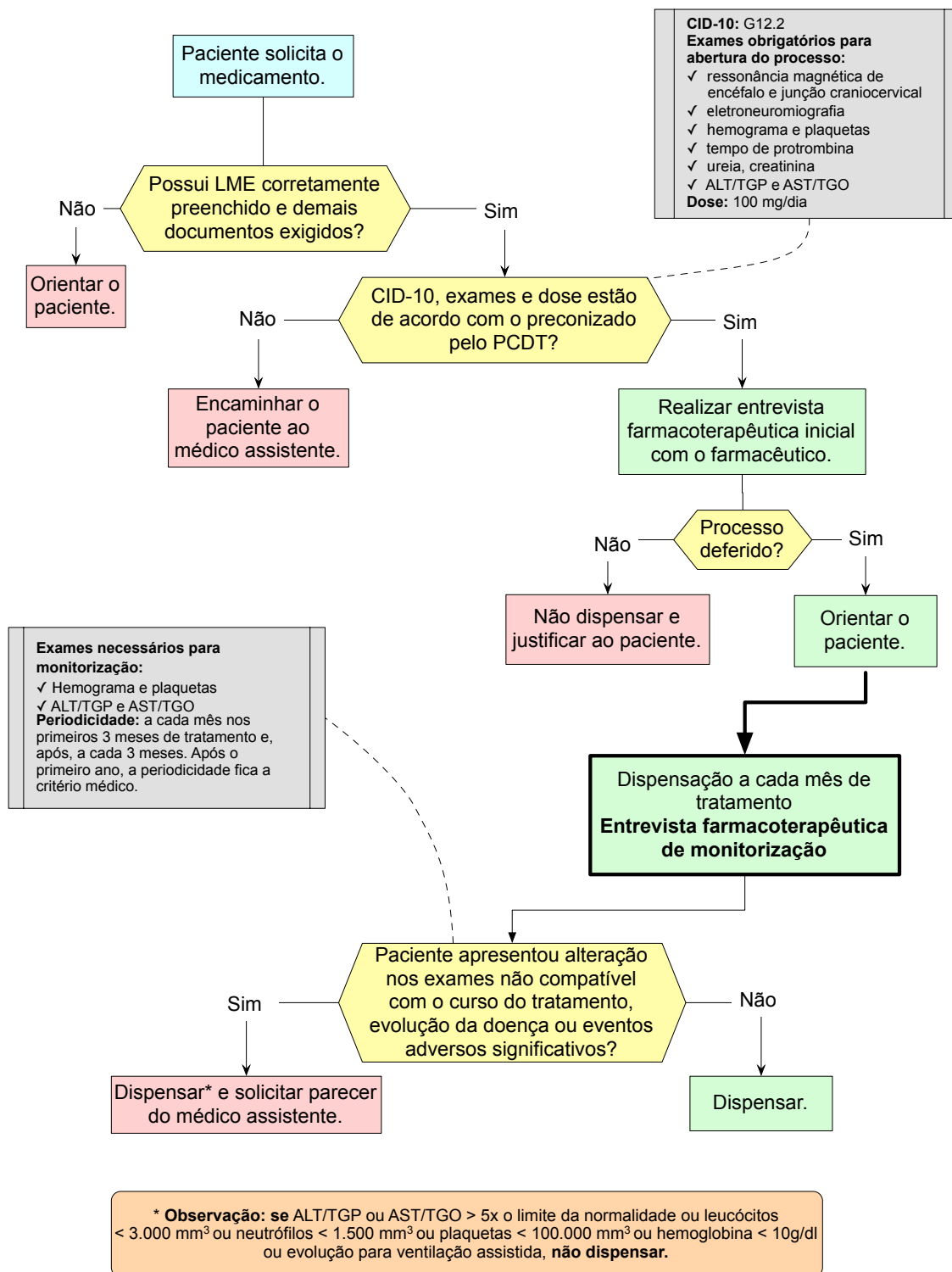
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Fluxograma de Tratamento Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)



Fluxograma de Dispensação de Riluzol Esclerose Lateral Amiotrófica



Ficha Farmacoterapêutica

Esclerose Lateral Amiotrófica

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Está grávida ou amamentando? ☐ não ☐ sim → critério de exclusão para uso de riluzol

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

(se insuficiência renal, insuficiência hepática, demência, distúrbios visuais, distúrbios autonômicos, distúrbios esfincterianos, doença do corno anterior medular e doenças graves ou incapacitantes → critério de exclusão para uso de riluzol: reavaliar solicitação do medicamento)

2.3 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Interação potencial da toxina botulínica com aminoglicosídeos e anticoagulantes

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

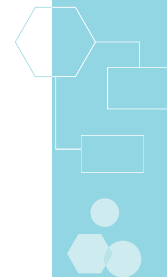
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos Exames Laboratoriais

Exames*	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Previsão de data							
Data							
Hemoglobina							
Plaquetas							
Leucócitos							
Neutrófilos							
AST/TGO							
ALT/TGP							

* Após o primeiro ano de tratamento, a periodicidade dos exames fica a critério médico.



- 3.1 Apresentou valores alterados (ALT ou AST > 5 vezes o limite da normalidade, hemoglobina < 10 g/dl, leucócitos < 3.000 mm³, neutrófilos < 1.500 mm³, plaquetas < 100.000 mm³)?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (critério para suspensão do tratamento)
- 3.2 Evoluiu para ventilação assistida?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (critério para suspensão do tratamento)
- 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.4
- 3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣ Conduta

Principais reações adversas já relatadas: náuseas, vômitos, fraqueza, tonturas, formigamentos, diarreia, perda de apetite, sonolência, dor abdominal, constipação, cefaleia, taquicardia

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Riluzol

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO. O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA**.

1 DOENÇA

- Esclerose lateral amiotrófica é uma doença na qual ocorre a perda da junção dos neurônios, levando a problemas nos músculos, como fraqueza, espasmos, câibras, dificuldade de executar tarefas do dia-a-dia, entre outros.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas aumenta o tempo de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos (sem mastigar ou triturar) 1 hora antes ou 2 horas após as refeições para garantir melhor ação do medicamento.
- Procure tomar sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima tomada, aguarde e tome somente a quantidade do próximo horário. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, fraqueza, tonturas, formigamentos, diarreia, perda de apetite, sonolência, dor abdominal, prisão de ventre e dor de cabeça.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

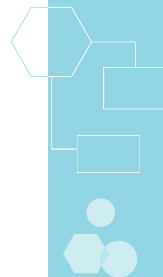
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.
- Não indique ou forneça o medicamento para qualquer outra pessoa.



- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite dirigir ou operar máquinas pelo menos no início do tratamento, pois podem ocorrer problemas de tonturas e sonolência.
- Em caso de sensação de febre, o médico deve ser informado imediatamente.

9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames de laboratório: hemograma, plaquetas, ALT/TGP e AST/TGO, a cada mês nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, a cada 3 meses. Depois do primeiro ano de tratamento, a periodicidade fica a critério médico.

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Espasticidade

Portaria SAS/MS nº 377, de 10 de novembro de 2009.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 29 de julho de 2009), utilizando-se as expressões “*Botulinum Toxin Type A*”[Mesh] AND “*Muscle Spasticity*”[Mesh] e restringindo-se a ensaios clínicos randomizados (ECRs), revisões e metanálises publicados nos últimos 5 anos, nas línguas inglesa ou espanhola, foram identificados 51 artigos. Destes, foram selecionados para elaboração deste protocolo as revisões sistemáticas e 22 ECRs nos quais os desfechos clínicos foram relevantes. Foram excluídos artigos não indexados.

2 INTRODUÇÃO

Espasticidade é um distúrbio motor caracterizado pelo aumento do tônus muscular, dependente da velocidade, associado à exacerbação do reflexo miotático¹. As principais causas de espasticidade são acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico e traumatismo raquimedular em adultos e paralisia cerebral em crianças. Está associada com redução da capacidade funcional, limitação da amplitude do movimento articular, desencadeamento de dor, aumento do gasto energético metabólico e prejuízo nas tarefas diárias, como alimentação, locomoção, transferências (mobilidade) e cuidados de higiene. Pode causar contraturas, rigidez, luxações e deformidades articulares. Por outro lado, o aumento do tônus muscular pode contribuir para estabilização articular, melhora postural, facilitação das trocas de decúbito e transferências. Portanto, é uma situação clínica a ser modulada e não completamente eliminada^{2,3}.

Condição clínica multicausal, parte da síndrome do neurônio motor superior, a espasticidade acomete milhões de pessoas em todo o mundo. Incidência e prevalência apresentam taxas variadas e estão intimamente relacionadas com as doenças correspondentes. Não há dados epidemiológicos oficiais no Brasil.

Na Tabela 1, estão apresentados os dados da literatura internacional¹.

Tabela 1 - Epidemiologia da Espasticidade

Doença	Prevalência	Espasticidade na doença (%)
Traumatismo cranioencefálico (moderado a grave)	1 - 2 : 1.000 habitantes	13 - 20
Acidente vascular cerebral	2 - 3 : 100 habitantes	20 - 30
Traumatismo raquimedular	27 : 100.000 habitantes	60 - 78
Paralisia cerebral	2 : 1.000 nascidos vivos	70 - 80

O médico deve conhecer os princípios da reabilitação, pois o manejo da espasticidade é multifatorial. Pode requerer tratamentos medicamentosos (quimiodenervação fenólica, baclofeno intratecal), não medicamentosos (manobras de manutenção da amplitude do movimento articular, treino funcional, órteses de posicionamento, afastamento de fatores de exacerbação – vestuário inadequado, frio, posicionamento corporal inadequado) ou cirúrgicos (alongamentos musculotendinosos, tenotomias,

Consultores: Fábio Coelho Guarany, Antônio Cardoso dos Santos, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

neurotomias, rizotomias), dependendo da sua magnitude e do comprometimento clínico-funcional do paciente. Assim, não são recomendadas medidas isoladas para se alcançarem os objetivos estabelecidos^{1,4}.

Há pouco mais de duas décadas foram publicados os primeiros estudos sobre toxina botulínica tipo A (TBA) na redução do tônus muscular. A TBA é uma proteína produzida pelo *Clostridium botulinum* (bacilo anaeróbico causador do botulismo – intoxicação alimentar sistêmica que provoca, entre outros sintomas, paralisia muscular flácida). Os primeiros relatos sobre o micro-organismo datam do século XIX, mas somente na década de 1920 foram descritas as primeiras tentativas de purificação da TBA. Atualmente, a TBA é parte integrante do arsenal terapêutico de condições espásticas, distonias, estrabismo, entre outras, podendo ser utilizada com segurança e eficácia⁵.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G04.1 Paraplegia espástica tropical
- G80.0 Paralisia cerebral espástica
- G80.1 Diplegia espástica
- G80.2 Hemiplegia infantil
- G81.1 Hemiplegia espástica
- G82.1 Paraplegia espástica
- G82.4 Tetraplegia espástica
- I69.0 Sequelas de hemorragia subaracnóidea
- I69.1 Sequelas de hemorragia intracerebral
- I69.2 Sequelas de outras hemorragias intracranianas não traumáticas
- I69.3 Sequelas de infarto cerebral
- I69.4 Sequelas de acidente vascular cerebral não especificado como hemorrágico ou isquêmico
- I69.8 Sequelas de outras doenças cerebrovasculares e das não especificadas
- T90.5 Sequelas de traumatismo intracraniano
- T90.8 Sequelas de outros traumatismos especificados da cabeça

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico. Ao exame físico, o médico gradua o tônus muscular segundo a Escala de Ashworth Modificada (EAM), instrumento mais utilizado nos desfechos clínicos da literatura. A escala apresenta 5 categorias que variam do tônus normal à rigidez (Tabela 2), conforme a resistência muscular contra a movimentação passiva do(s) segmento(s) afetado(s)⁶⁻⁸.

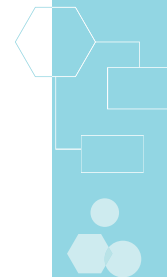
Em situações excepcionais, a critério médico, a confirmação dos grupos musculares espásticos pode ser feita através do estudo eletroneuromiográfico dinâmico⁹.

Tão importante quanto o diagnóstico da espasticidade é avaliar seu impacto na função motora global, na dor, no desenvolvimento de contraturas e deformidades osteomusculoarticulares, nos autocuidados ou na assistência do cuidador. A partir destas informações, o plano terapêutico deve ser estabelecido^{1,10}.

Tabela 2 - Escala de Ashworth Modificada

Grau	Descrição
0	Tônus normal
1	Leve aumento do tônus muscular com mínima resistência no fim do movimento
1+	Leve aumento do tônus muscular com mínima resistência em menos da metade do movimento
2	Aumento mais marcado do tônus muscular na maior parte do movimento, mas a mobilização passiva é efetuada com facilidade
3	Considerável aumento do tônus muscular, mas a movimentação passiva é efetuada com dificuldade
4	Segmento afetado rígido em flexão ou extensão

A EAM serve para avaliar a intensidade da hipertonía e a resposta terapêutica. A partir do grau 1, um indicador associado à disfunção, à dor e à necessidades de assistência pode indicar tratamento.



5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos¹¹ neste protocolo de tratamento os portadores de espasticidade que apresentarem as condições abaixo:

- um dos diagnósticos codificados no item 3;
- comprometimento funcional, dor ou risco de estabelecimento de deformidades osteomusculoarticulares, devidamente informados por laudo médico;
- inserção em programa de reabilitação onde paciente, familiar ou cuidador seja capaz de assegurar o seguimento do tratamento, monitorização dos efeitos adversos e adesão às medidas instituídas.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos¹¹ deste protocolo de tratamento os pacientes espásticos que apresentarem pelo menos uma das situações abaixo:

- hipersensibilidade a um ou mais componentes da formulação das apresentações de TBA;
- perda definitiva da mobilidade articular por contratura fixa ou anquilose com EAM grau 4;
- doenças da junção neuromuscular (miastenia *gravis*, síndrome de Eaton-Lambert);
- desenvolvimento de anticorpos contra TBA;
- infecção no local de aplicação;
- gravidez ou amamentação;
- uso concomitante de aminoglicosídeos ou espectomicina;
- impossibilidade de seguimento do acompanhamento médico e de manutenção dos cuidados de reabilitação propostos.

7 CASOS ESPECIAIS

Consideram-se casos especiais os que apresentem situações não previstas ou que estejam em desacordo com este protocolo. As divergências mais frequentes estão relacionadas com codificação da CID-10, frequência de aplicação, dose total preconizada, indicação e falha terapêutica¹². Nestes casos, recomenda-se a avaliação individual e presencial do paciente por um Comitê de Especialistas.

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

O Comitê de Especialistas tem por objetivo assessorar o gestor estadual na avaliação dos casos especiais relacionadas ao tratamento com TBA. Deve ser constituído por, no mínimo, dois médicos especialistas em Medicina Física e Reabilitação – Fisiatria, Neurologia, Neurocirurgia ou Ortopedia e estar inserido no Centro de Referência em Espasticidade. Quando não for possível ou a critério do gestor, deve contar com profissionais vinculados a instituições de excelência no ensino médico, credenciadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

9 CENTRO DE REFERÊNCIA

O Centro de Referência em Espasticidade tem por objetivo estabelecer a prática do uso racional da TBA no tratamento da espasticidade através da prescrição da menor dose eficaz, compartilhamento de frascos nos casos de doses fracionadas, monitorização de eventos adversos e de falhas terapêuticas, armazenamento e dispensação e prestação de assistência multidisciplinar. Devem ser realizadas as etapas de avaliação, planejamento, administração e acompanhamento do tratamento com TBA¹⁰. Sugere-se que o Centro de Referência esteja vinculado a um Serviço de Medicina Física e Reabilitação – Fisiatria credenciado pelo SUS. Quando não for possível, deve estar vinculado a instituições de excelência no ensino médico, credenciadas pelo SUS, com equipe multidisciplinar constituída de médico especialista (Medicina Física e Reabilitação – Fisiatria, Neurologia, Neurocirurgia ou Ortopedia) com experiência em avaliação clínica e funcional da espasticidade, de terapeuta ocupacional e de fisioterapeuta¹¹. A escolha das instituições que abrigarão os centros deve ser realizada pelos gestores estaduais de acordo com critérios técnicos, geográficos e científicos por eles estabelecidos.

A experiência com a criação de Centros de Referência em Espasticidade e com a implantação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde na assistência farmacêutica



tem demonstrado redução nos gastos públicos com TBA, além de permitir uma comunicação ativa e informativa entre a classe médica, contribuindo para o uso racional de medicamentos¹².

10 TRATAMENTO

O tratamento da espasticidade^{1,4,10} é parte do tratamento reabilitador, não estando recomendado o uso da TBA em quadros de espasticidade generalizada. Para o uso de TBA como modalidade terapêutica, o paciente deve estar inserido em um programa de reabilitação ou, no mínimo, realizando atendimento de fisioterapia. Os fatores de exacerbação do tônus muscular, como infecções, úlceras de pressão, órteses mal-adaptadas ou complicações clínicas, devem ser afastados ou manejados concomitantemente.

O planejamento do tratamento com TBA suscita os seguintes questionamentos:

- seu uso será capaz de reduzir a espasticidade do(s) segmento(s) afetado(s) na magnitude desejada?
- seu uso, através da redução da espasticidade, será capaz de tratar ou prevenir alterações osteomusculoarticulares ou dor?
- seu uso é seguro, sem risco de perda da funcionalidade preexistente?

Se todas as respostas forem afirmativas, o médico será capaz de realizar o correto planejamento terapêutico.

10.1 FÁRMACO

TBA é uma neurotoxina, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*, que bloqueia a liberação de acetilcolina, principal neurotransmissor da placa motora, interrompendo a transmissão neuronal e o consequente bloqueio neuromuscular⁵.

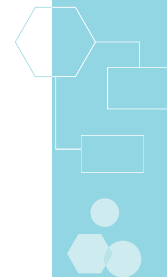
Existem três apresentações comerciais de TBA aprovadas para espasticidade pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Serão utilizadas as nomenclaturas toxina botulínica tipo A 1 (TBA-1), toxina botulínica tipo A 2 (TBA-2) e toxina botulínica tipo A 3 (TBA-3) (Tabela 3). Cabe ao médico prescritor conhecer as similaridades e as diferenças entre elas, pois são produtos biológicos que apresentam mecanismos de ação idênticos (efeito de classe), mas que diferem em seu comportamento farmacocinético. As formulações não possuem a mesma potência, e as unidades das formulações não são unidades-padrão internacionais. Uma preparação não é diretamente intercambiável com outra, devendo ser realizado ajuste de dose conforme a apresentação utilizada. Com base na literatura, considerando o efeito de classe, sugere-se a seguinte conversão aproximada de doses¹³⁻¹⁵.

- 1 U de TBA-1 = 1 U de TBA-3
- 1 U de TBA-1 ou 1 U de TBA-3 = 3-4 U de TBA-2

A revisão da literatura, através de metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados duplos-cegos controlados, demonstrou, em 7 estudos com adultos, totalizando 2.103 indivíduos, e em 6 com 3.098 indivíduos de 2 a 19 anos de idade, que a TBA é segura e eficaz na redução da espasticidade. Os eventos adversos mais frequentes são sintomas locais, como dor, hematoma, infecção local, atrofia e fraqueza muscular e alterações da sudorese. Os relatos de efeitos sistêmicos mais comuns são cansaço, fraqueza generalizada, prurido e reações alérgicas. Normalmente, os efeitos não são intensos e, na maioria dos casos, são autolimitados^{13,16-28}.

Tabela 3 - Apresentações da TBA

	TBA-1	TBA-2	TBA-3
Forma farmacêutica	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável	Pó liofilizado injetável
Número de unidades/frasco	100 U	500 U	100 U
Composição	0,5 mg de albumina humana e 0,9 mg de NaCl	0,125 mg de albumina humana e 2,5 mg de lactose	5 mg de gelatina, 25 mg de dextrano e 25 mg de sacarose
Armazenagem pré-reconstituição	≤ 5 °C em freezer ou 2 - 8 °C em geladeira	2 - 8 °C	2 - 8 °C
Armazenagem pós-reconstituição	2 - 8 °C	2 - 8 °C	2 - 8 °C
Tempo de validade pós-reconstituição	24 horas	8 horas	4 horas



10.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A TBA é injetada por via intramuscular conforme plano terapêutico. A aplicação deve ser realizada por médico devidamente capacitado, especialista em Medicina Física e Reabilitação – Fisiatria, Neurologia, Neurocirurgia ou Ortopedia. A dose total por sessão de tratamento deve seguir as recomendações das bulas oficiais dos medicamentos, dividida entre os músculos selecionados. A determinação das doses baseia-se na intensidade da espasticidade, no comprometimento funcional, no peso corporal e no tamanho e número de músculos a serem tratados.

Cada aplicação deve sempre utilizar a menor dose eficaz estimada. Nos casos em que os objetivos não forem alcançados, novas aplicações podem ser consideradas respeitando o intervalo mínimo de 3 a 4 meses. Tais medidas são indispensáveis para evitar falha terapêutica pela formação de anticorpos¹⁶ (Tabela 4).

A duração do efeito é variável e influenciada por outras medidas antiespásticas, como uso de medicamentos por via oral, órteses e realização de fisioterapia. Recomenda-se reavaliação em 4 a 6 semanas após cada aplicação, sendo as demais realizadas a critério médico.

Após a injeção local, a TBA difunde-se pelo tecido muscular e por outros tecidos. Seu efeito concentra-se próximo ao ponto de aplicação e diminui afastando-se dele. Pode ocorrer difusão para músculos vizinhos, especialmente quando doses ou volumes elevados são utilizados, além de fraqueza da musculatura adjacente¹⁶.

Em relação às técnicas de aplicação^{4,6,10}, são feitas as seguintes recomendações:

- utilizar sempre solução salina sem conservantes (soro fisiológico a 0,9%) para a reconstituição;
- evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a reconstituição e aspiração do medicamento para a seringa de injeção;
- para a localização correta dos músculos, pode ser utilizada eletroestimulação ou eletromiografia de modo a posicionar com precisão a agulha, especialmente nos casos de difícil discriminação, como músculos do antebraço, em obesos e crianças por exemplo;
- em músculos grandes ou distais, sugere-se injetar o medicamento em pelo menos 2 pontos;
- pode-se injetar em mais de um músculo no mesmo procedimento, desde que as doses disponíveis sejam adequadas para cada músculo;
- a critério médico, podem ser realizados os procedimentos sob sedação ou anestesia geral, principalmente em crianças.

Tabela 4 - Recomendações para Manutenção da Resposta Terapêutica a Longo Prazo

Utilizar a menor dose eficaz estimada em cada aplicação.
Respeitar o intervalo mínimo de 3 a 4 meses entre as aplicações.
Prolongar o máximo possível o intervalo entre as reaplicações.

10.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento costuma ter duração indeterminada, podendo ser interrompido por qualquer das situações relacionadas no item Critérios de Exclusão. Após um número não previsível de aplicações, o efeito pode se tornar mais fraco ou ausente, mesmo com aumento da dose. Estes casos levam à suspeita de formação de anticorpos. Um teste clínico simples e acessível – teste de anticorpos no músculo frontal – pode ser realizado. Injetam-se 10 U de TBA-1 ou TBA-3 ou 20 U TBA-2 no músculo frontal, 3 cm acima do canto lateral de um dos olhos. Após 1-3 semanas em avaliação médica, pede-se para o paciente elevar as sobancelhas; caso o músculo injetado apresente movimento similar ao do lado não injetado (ausência de paralisia ou fraqueza muscular), considera-se falha do efeito da TBA¹⁶.

10.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios esperados do tratamento com TBA são os seguintes:

- melhora da capacidade funcional (locomotoção, transferências, atividades da vida diária);
- prevenção de contraturas e deformidades osteomusculoarticulares;
- diminuição da dor;



- facilitação no uso de órteses e realização dos cuidados de higiene do paciente;
- redução da taxa de uso de outros medicamentos;
- diminuição da frequência e severidade dos espasmos;
- redução do número de procedimentos de reabilitação.

11 MONITORIZAÇÃO

A monitorização deve ser feita pelo registro de informações relevantes sobre o tratamento, como diagnóstico, grupos musculares abordados, doses utilizadas, avaliação de tônus e registro de efeitos adversos. Em doses adequadas, respeitando a técnica de aplicação e com profissionais experientes, pode-se dizer que é um tratamento seguro. O paciente ou seu responsável deve ser orientado a procurar o médico imediatamente se quaisquer efeitos indesejáveis surgirem.

12 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se aos gestores estaduais que a TBA seja utilizada exclusivamente nos Centros de Referência, considerando as especificidades do medicamento (conservação em refrigeração, intervalo entre administrações, indicações e cálculo de doses), a necessidade de médicos especialistas e a abordagem multidisciplinar no manejo da espasticidade.

13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vivancos-Matellano F, Pascual-Pascual SI, Nardi-Villardaga J, Miquel-Rodriguez F, de Miguel-Leon I, Martinez-Garre MC, et al. [Guide to the comprehensive treatment of spasticity]. *Rev Neurol*. 2007;45(6):365-75. Spanish.
2. Sommerfeld DK,EEK EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*. 2004;35(1):134-9.
3. O'Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(4):816-28.
4. Gracies JM, Hefter H, Simpson DM, Moore P. Spasticity in adults. In: Moore P, Naumann M, editors. *Handbook of botulinum toxin treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 219-71.
5. Naumann M, Toyka KV, Moore P. History and current applications of botulinum toxin – from poison to remedy. In: Moore P, Naumann M, editors. *Handbook of botulinum toxin treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 3-8.
6. Pathak MS, Nguyen HT, Graham HK, Moore AP. Management of spasticity in adults: practical application of botulinum toxin. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl 1):42-50.
7. Pandyan AD, Johnson GR, Price CI, Curless RH, Barnes MP, Rodgers H. A review of the properties and limitations of the Ashworth and modified Ashworth Scales as measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 1999;13(5):373-83.
8. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disabil Rehabil*. 2005;27(1-2):7-18.
9. Malhotra S, Cousins E, Ward A, Day C, Jones P, Roffe C, Pandyan A. An investigation into the agreement between clinical, biomechanical and neurophysiological measures of spasticity. *Clin Rehabil*. 2008;22(12):1105-15.
10. Ward AB. Spasticity treatment with botulinum toxins. *J Neural Transm*. 2008;115(4):607-16.
11. Musse CAI, Rieder CRM, Picon PD, Amaral KM. Espasticidade focal disfuncional. In: Picon DP, Beltrame A, editores. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas - medicamentos excepcionais*. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. p. 341-62.
12. Picon PD, Guarany FC, Socal MP, Leal MP, Laporte EA, Schestatsky P, et al. Implementation of Brazilian guidelines for botulinum toxin: a three-year follow-up of a cost-reduction strategy in the public health system of Rio Grande do Sul, Brazil. Oral presentation of the 4th Health Technology Assessment International Annual Meeting; 2007 Jun 17-20; Barcelona, Spain.
13. Rieder CR, Schestatsky P, Socal MP, Monte TL, Fricke D, Costa J, et al. A double-blind, randomized, crossover study of prosigne versus botox in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(1):39-42.
14. Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(4):459-62.

15. Rosales RL, Bigalke H, Dressler D. Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol*. 2006;13(Suppl 1):2-10.
16. Moore P, Naumann M. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. In Moore P, Naumann M, editors. *Handbook of botulinum toxin treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 28-75.
17. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1691-8.
18. Cardoso E, Rodrigues B, Lucena R, Oliveira IR, Pedreira G, Melo A. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(1):30-3. Epub 2005 Apr 13.
19. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, Michalowska-Mrozek J, Bonikowski M, Carr L, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(10):666-75.
20. Cardoso ES, Rodrigues BM, Barroso M, Menezes CJ, Lucena RS, Nora DB, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of the spastic equinus foot in cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 2006;34(2):106-9.
21. Albavera-Hernández C, Rodríguez JM, Idrovo AJ. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. *Clin Rehabil*. 2009;23(5):394-407.
22. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med*. 2009;41(7):536-44.
23. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm*. 2008;115(4):617-23. Epub 2008 Mar 6.
24. Lukban MB, Rosales RL, Dressler D. Effectiveness of botulinum toxin A for upper and lower limb spasticity in children with cerebral palsy: a summary of evidence. *J Neural Transm*. 2009;116(3):319-31. Epub 2009 Jan 14.
25. Kinnett D. Botulinum toxin A injections in children: technique and dosing issues. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(10 Suppl):S59-64.
26. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk P, Reding M, Alexander D, Good D, et al. Dose-dependent response to intramuscular botulinum toxin type A for upper-limb spasticity in patients after a stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(7):1063-9.
27. Yablon SA, Brashear A, Gordon MF, Elovic EP, Turkel CC, Daggett S, et al. Formation of neutralizing antibodies in patients receiving botulinum toxin type A for treatment of poststroke spasticity: a pooled-data analysis of three clinical trials. *Clin Ther*. 2007;29(4):683-90.
28. Molenaers G, Schörkhuber V, Fagard K, Van Campenhout A, De Cat J, Pauwels P, et al. Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: treatment consistency. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(5):421-9.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Toxina Botulínica Tipo A

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **toxina botulínica tipo A**, indicado para o tratamento de **espasticidade**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora da atividade funcional (locomotoção, atividades diárias);
- prevenção de contratura e deformidades nas articulações (juntas);
- diminuição da dor;
- facilitação no uso de órteses e realização dos cuidados de higiene;
- diminuição da frequência e severidade dos espasmos;
- redução do uso de medicamentos antiespásticos;
- redução do número de procedimentos de reabilitação.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- o principal efeito desagradável é dor no local de aplicação da injeção;
- os efeitos adversos são pouco frequentes (estimativa de que a cada 100 pacientes que recebem o medicamento apenas 3 terão algum tipo de reação). Já foram relatados fraqueza, náuseas, coceira, dor de cabeça, alergias na pele, mal-estar geral, febre, dor no corpo.

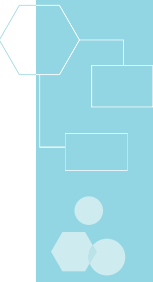
Fui também informado(a) de que este medicamento não tem por objetivo curar a doença que originou a espasticidade. Conforme a marca comercial utilizada, a dose da toxina botulínica pode ser ajustada e devo procurar orientação do médico ou farmacêutico em caso de dúvida.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

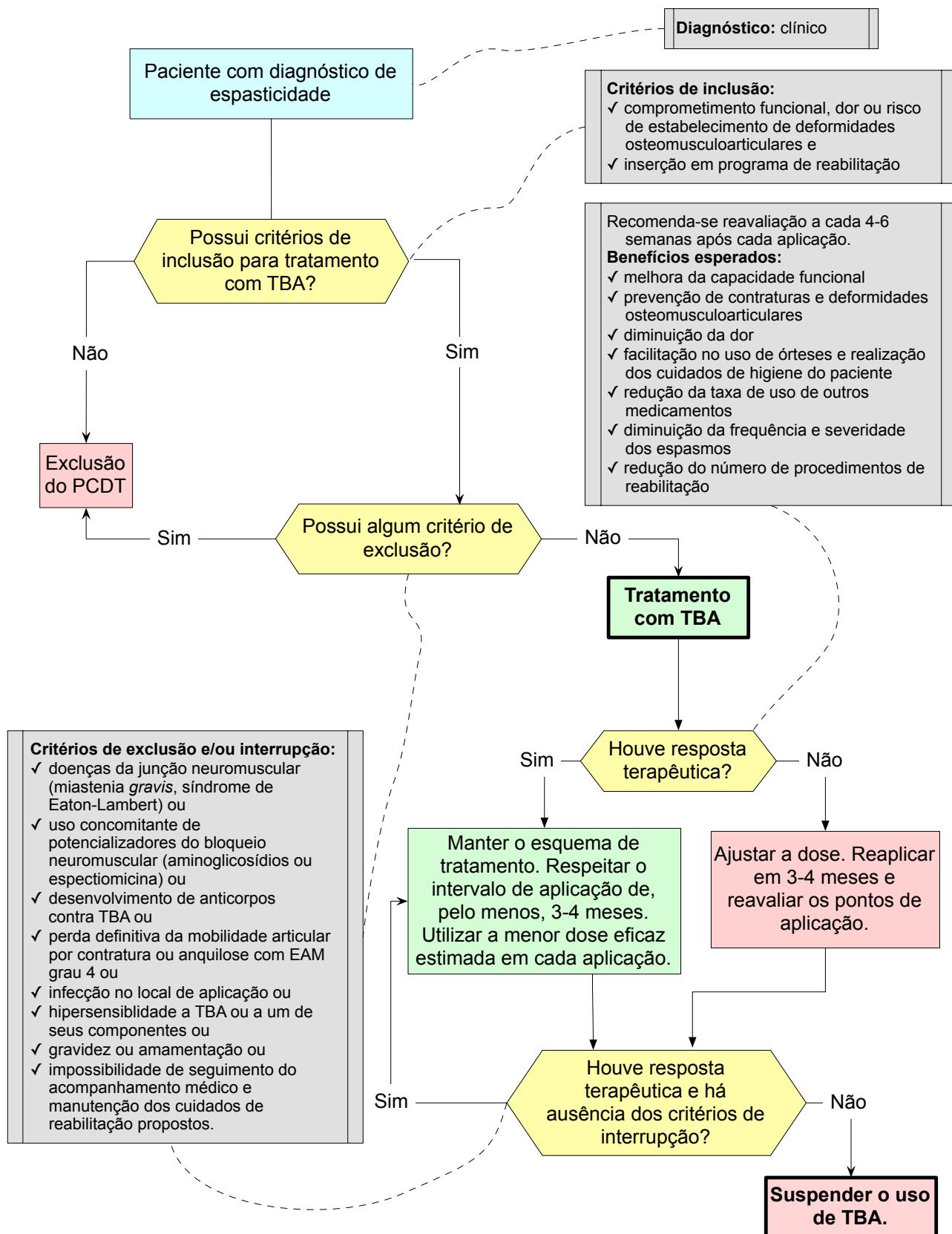
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:	Data:		
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

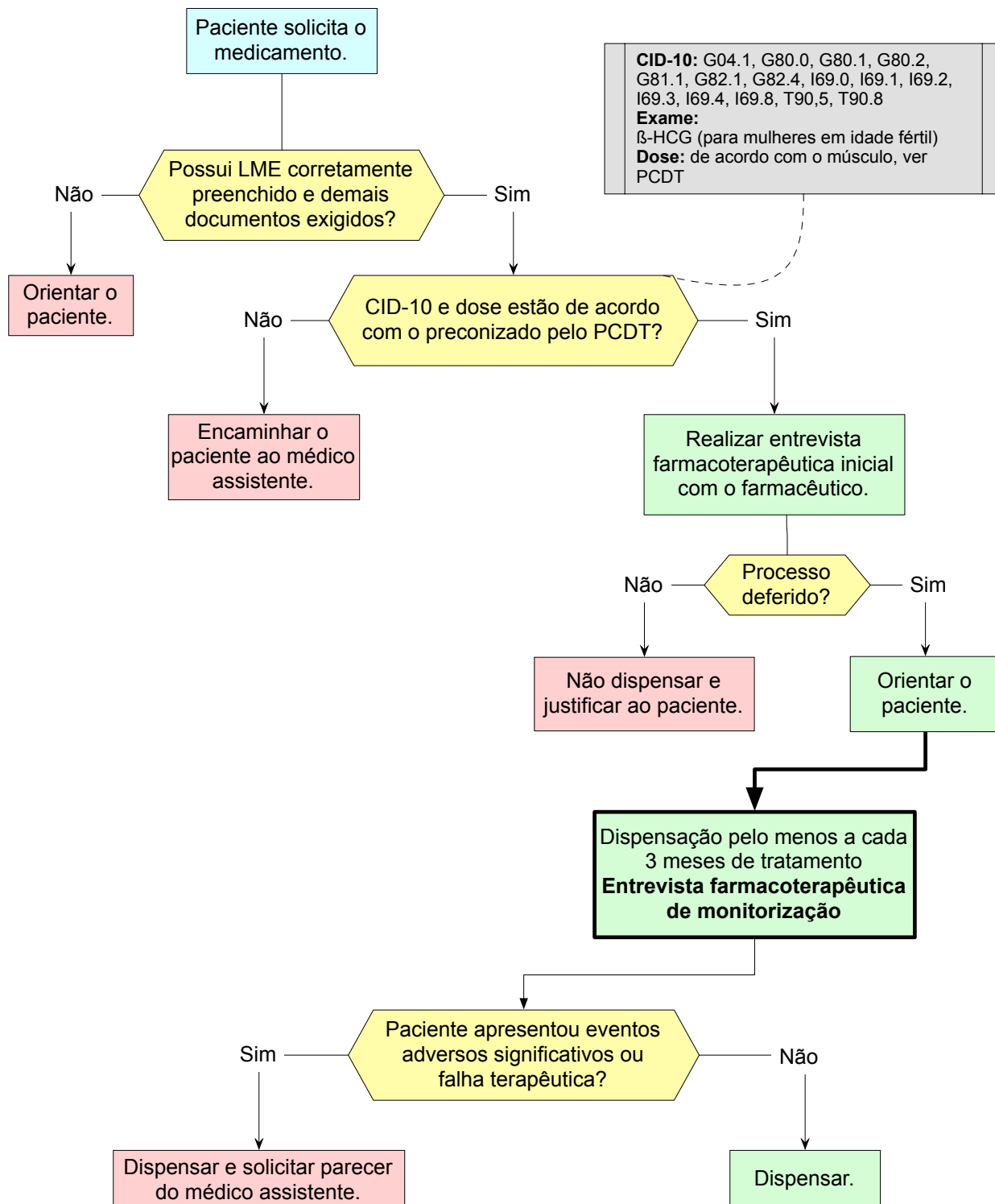
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Espasticidade



Fluxograma de Dispensação de Toxina Botulínica Espasticidade



Ficha Farmacoterapêutica

Espasticidade

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa da espasticidade?

- ☐ Traumatismo cranioencefálico
☐ Acidente vascular cerebral
☐ Traumatismo raquimedular
☐ Paralisia cerebral

2.2 Já realizou procedimentos cirúrgicos para espasticidade? ☐ não ☐ sim → Qual? _____

- ☐ Rizotomia
☐ Neurectomia
☐ Bloqueio neurolítico com fenol
☐ Alongamento de tendão
☐ Outro _____

2.3 Quais os medicamentos utilizados para espasticidade?

Medicamento	Dose diária	Efetividade*	Efeitos adversos	Atualmente em uso
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Escala entre +++++ (máxima efetividade) a + (mínima efetividade)

2.4 Está grávida ou amamentando? ☐ não ☐ sim → critério de exclusão para uso da toxina botulínica

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
☐ sim → Quais? _____

2.6 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Interação potencial da toxina botulínica com aminoglicosídeos e anticoagulantes

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

sim → Passar para a pergunta 3.2

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

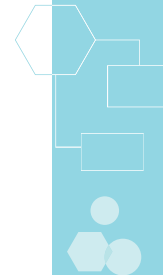
[illegible]

♠ Conduta do paciente para resolução do evento apresentado

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO*

	1ª dispensação	2ª dispensação	3ª dispensação	4ª dispensação
Data				
Nome comercial				
Lote/Validade				
Dose prescrita/Músculo				
Quantidade dispensada				
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)				
Farmacêutico/CRF				
Observações				

*As aplicações devem ocorrer em intervalos de pelo menos 3 meses. A dispensação, portanto, deve ser pelo menos trimestral.



Guia de Orientação ao Paciente Toxina Botulínica

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ESPASTICIDADE**.

1 DOENÇA

- É uma doença que leva a uma diminuição da amplitude dos movimentos, causando dor, dificuldade de executar tarefas do dia-a-dia, rigidez e deformidades nas articulações.

2 MEDICAMENTO

- A toxina botulínica tem 3 apresentações comerciais com características diferenciadas, mudando, inclusive, a dose a ser utilizada.
- Este medicamento não cura a doença, mas melhora a qualidade de vida, com diminuição da contração dos músculos, do desconforto e da dor que a doença provoca.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento na geladeira, mas não há necessidade de ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Este medicamento deve ser aplicado pelo médico especialista em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que geralmente não trazem muito desconforto. Entre elas incluem-se fraqueza, cansaço, mal-estar, sonolência, náuseas, dor de cabeça, alergia na pele, coceiras, febre, dor no corpo.
- Podem ocorrer dor nos pontos de aplicação e formação de manchas roxas.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.
- Não indique ou forneça o medicamento para qualquer outra pessoa.

8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia pelo menos a cada 3 meses, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG



9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática

Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise da eficácia das enzimas pancreáticas no tratamento da insuficiência pancreática em pacientes com fibrose cística foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed e Cochrane.

Na base Medline/Pubmed foram localizados 110 estudos conforme os seguintes critérios de busca: (*"pancreas"*[Mesh Terms]AND*"pancreas"*[All Fields]AND*"pancreatic"*[All Fields])AND*"enzymology"*[Subheading]AND *"enzymology"*[All Fields] AND *"enzymes"*[All Fields] AND *"enzymes"*[Mesh Terms]) AND (*"cystic fibrosis"*[Mesh Terms]) AND (*"cystic"*[All Fields] AND *"fibrosis"*[All Fields]) AND *"cystic fibrosis"*[All Fields])

Na base de dados Cochrane foram usadas as estratégias de busca *"cystic fibrosis"*, *"pancreatic enzymes"* e não foram localizadas revisões sistemáticas.

Foram selecionados para avaliação ensaios clínicos randomizados publicados até 16/11/2009. Não foram encontradas metanálises nem revisões sistemáticas. Foram excluídos estudos sobre o uso de enzimas em outras doenças, estudos de adesão ao tratamento e qualidade de vida e estudos de correlação da insuficiência pancreática com o genótipo.

2 INTRODUÇÃO

Fibrose cística, também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos¹. No Brasil, a incidência ainda é ignorada, contudo estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1:7.000 no país como um todo². A vida média dos pacientes com fibrose cística tem aumentado nos últimos anos, alcançando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença³.

Insuficiência pancreática é a manifestação gastrointestinal mais comum na fibrose cística. Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam comprometimento em graus variáveis da função pancreática no decorrer da vida⁴. Estima-se que dois terços dos lactentes apresentam insuficiência pancreática ao nascer⁵.

A má-absorção intestinal na fibrose cística é multifatorial. A deficiência de enzimas pancreáticas é o fator predominante e decorre da obstrução dos ductos pancreáticos e da destruição progressiva do pâncreas por fibrose. Em consequência, ocorre má-absorção dos nutrientes e comprometimento do estado nutricional. A má-absorção das gorduras leva a esteatorreia (caracterizada por fezes volumosas, frequentes, fétidas e oleosas), flatulência, distensão abdominal e deficiência de vitaminas lipossolúveis⁵. As manifestações clínicas tornam-se aparentes quando há destruição de mais de 90% do pâncreas exócrino.

A insuficiência pancreática pode variar de intensidade no decorrer da doença, o que requer reavaliação clínica e nutricional dos pacientes para ajuste da dose das enzimas pancreáticas⁶.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E84.1 Fibrose cística com manifestações intestinais
- E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

Consultores: Fernando Antonio de Abreu e Silva, Isabella Scatolin, Elenara da Fonseca Andrade Procianoy, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são sintomas clássicos de fibrose cística. Entretanto, a gravidade e a frequência dos sintomas são muito variáveis e podem ser diferentes conforme a faixa etária, mas a maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, 10%-18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial^{5,6}.

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com eliminação de escarro mucoide a francamente purulento. A radiografia de tórax pode inicialmente apresentar sinais de hiperinsuflação e espessamento brônquico, mas, com o decorrer do tempo, podem surgir atelectasias segmentares ou lobares. O achado de bronquiectasias é mais tardio. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se por aumento da tosse, taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia e perda de peso. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos finais⁴.

Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos e pode ser a primeira manifestação da doença⁴.

Distensão abdominal, evacuações com gordura e baixo ganho de peso são sinais e sintomas fortemente sugestivos de má-absorção intestinal que, na maioria dos casos, deve-se à insuficiência pancreática exócrina⁶.

No sistema reprodutor, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres⁷.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de fibrose cística é clínico, podendo ser confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto e sódio no suor ou por estudo genético com a identificação de 2 mutações para a fibrose cística⁸. O teste mais fidedigno é a análise iônica quantitativa do suor estimulado por pilocarpina. Consideram-se positivos os valores de cloreto e sódio no suor > 60 mEq/l em pelo menos 2 aferições⁹.

O diagnóstico de insuficiência pancreática é clínico. Embora não sejam usadas como exames diagnósticos de rotina, dosagens de gordura em coleta de fezes de 72 horas¹⁰ e elastase fecal¹¹⁻¹³ auxiliam na identificação de insuficiência pancreática.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico confirmado ou com suspeita de fibrose cística e evidência clínica de insuficiência pancreática (esteatorreia).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão incluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que a prescrição das enzimas pancreáticas seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Os pacientes devem ser avaliados periodicamente em relação à efetividade do tratamento. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento bem como o manejo das doses conforme o necessário e o controle de efeitos adversos.

8 TRATAMENTO

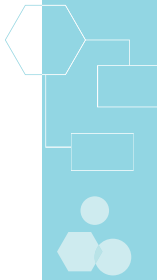
O tratamento com enzimas pancreáticas em pacientes com insuficiência pancreática está associado a aumento do coeficiente de absorção de gordura, redução na frequência de evacuações, melhora na consistência das fezes e ganho ponderal¹⁴⁻¹⁷.

8.1 FÁRMACOS

As enzimas pancreáticas encontram-se disponíveis nas seguintes apresentações conforme a concentração em unidades de lipase:

Pancreatina: 10.000 e 25.000 U

Pancrelipase: 4.500, 12.000, 18.000 e 20.000 U



8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial pode ser estimada com base no peso do paciente e no grau de ingestão de gordura da dieta. Recomenda-se de 500 a 1.000U de lipase/kg por refeição principal, podendo-se aumentar a dose se o paciente persistir com sinais clínicos de insuficiência pancreática (esteatorreia). Doses < 500U devem ser administradas nas refeições adicionais.

A dose máxima diária não deve ultrapassar 2.500 U/kg/refeição ou 10.000 U/kg/dia de lipase, pois há relatos de surgimento de colonopatia fibrosante em pacientes que receberam doses elevadas de enzimas^{18,19}.

As recomendações para o uso de enzimas pancreáticas^{20,21} incluem:

- administração do medicamento antes das refeições e de lanches e bebidas que contenham gordura;
- ingestão das cápsulas preferencialmente inteiras antes de cada refeição (se o tempo da refeição se prolongar por mais de 40 minutos, é conveniente que sejam administradas no início e durante a refeição);
- cuidado em relação às crianças menores que, por não conseguirem deglutir as cápsulas, podem receber seu conteúdo misturado a alimentos pastosos e relativamente ácidos, tais como purê de maçã, banana e gelatina. As cápsulas contêm microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas, pois ocorre diminuição da eficácia do medicamento;
- cuidado em relação aos lactentes com menos de 4 meses de idade que devem receber o conteúdo das cápsulas misturado ao leite materno ou à fórmula infantil;
- o conhecimento de que determinados alimentos não requerem o uso de enzimas quando ingeridos isoladamente, tais como frutas (exceto abacate), vegetais (exceto batata, feijão e ervilha), mel e geleia.

Recomenda-se que seja mantida a mesma apresentação de enzimas para os pacientes com resposta clínica favorável. A substituição de uma enzima por outra, mesmo quando mantidas doses equivalentes, pode estar associada à resposta clínica variável, tendo sido inclusive descritos casos de obstrução intestinal. Quando for inevitável, a troca deve ser feita de forma gradual e com acompanhamento médico.

Em pacientes com persistência de sinais e sintomas de má-absorção intestinal, pode ser considerado o uso concomitante de inibidores da bomba de prótons ou inibidores dos receptores H2 da histamina que podem reduzir a inativação das enzimas pancreáticas^{10,22}.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento objetiva permitir ingestão normal de gordura e demais nutrientes da dieta, controle dos sintomas digestivos, correção da má-absorção e adequado desenvolvimento e crescimento ponderoestatural⁵.

9 MONITORIZAÇÃO

A resposta ao tratamento necessita ser reavaliada individualmente, devendo a dose das enzimas pancreáticas ser ajustada conforme os sintomas abdominais, as características das fezes e o estado nutricional²³.

Nos pacientes que persistirem com esteatorreia, mesmo em uso de doses elevadas de enzimas pancreáticas, está indicado investigar enfermidades como doença celíaca, parasitose, alergia alimentar e outras.

Efeitos adversos que podem surgir com o uso excessivo das enzimas digestivas são hiperuricemia, colonopatia fibrosante (principalmente com doses elevadas)^{18,19} e uricosúria²⁴.



10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

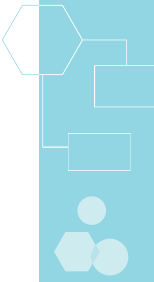
Recomenda-se que a prescrição das enzimas pancreáticas seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, et al. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998;132(2):255-9.
2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. Epub 2007 Jun 4.
3. Gerritsen J. Cystic fibrosis [book review]. *N Engl J Med*. 2008;358(17):1873-4.
4. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol*. 1999;29(2):138-42.
5. Colin AA, Wohl ME. Cystic fibrosis. *Pediatr Rev*. 1994;15(5):192-200.
6. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(1):35-49.
7. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904. Epub 2009 May 4.
8. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627-35. Epub 2005 Dec 29.
9. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Sterling R, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr*. 2008;153(6):758-63. Epub 2008 Jun 27.
10. Erdman SH. Nutritional imperatives in cystic fibrosis therapy. *Pediatr Ann*. 1999;28(2):129-36.
11. Walkowiak J, Herzig KH, Strzykala K, Przyslawski J, Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e7.
12. Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, Grzymislawski M, Krawczynski M, Herzig KH. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2004;93(8):1042-5.
13. Meyts I, Wuyts W, Proesmans M, De Boeck K. Variability of fecal pancreatic elastase measurements in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2002;1(4):265-8.
14. Stern RC, Eisenberg JD, Wagener JS, Ahrens R, Rock M, doPico G, et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(8):1932-8.
15. Konstan MW, Stern RC, Trout JR, Sherman JM, Eigen H, Wagener JS, et al. Ultrase MT12 and Ultrase MT20 in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: safety and efficacy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11-12):1365-71.
16. Colombo C, Fredella C, Russo MC, Faelli N, Motta V, Valmarana L, et al. Efficacy and tolerability of Creon for Children in infants and toddlers with pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis: an open-label, single-arm, multicenter study. *Pancreas*. 2009;38(6):693-9.
17. Santini B, Antonelli M, Battistini A, Bertasi S, Collura M, Esposito I, et al. Comparison of two enteric coated microsphere preparations in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency caused by cystic fibrosis. *Dig Liver Dis*. 2000;32(5):406-11.
18. Häusler M, Heimann G, Meilcke R, Biesterfeld S. Fibrosing colonopathy in an adult caused by over use of pancreatic enzyme supplements. *Gut*. 2000;47(4):598.
19. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth J, Heilman DK, Chong SK. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;26(1):80-4.
20. Brady MS, Rickard K, Yu PL, Eigen H. Effectiveness of enteric coated pancreatic enzymes given before meals in reducing steatorrhea in children with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 1992;92(7):813-7.
21. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition



- Subcommitte, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(5):832-9.
22. Proesmans M De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Ped.* 2003;162(11):760-3. Epub 2003 Sep 17.
23. Baker SS. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):1079-84.
24. Kraisinger M, Hochhaus G, Stecenko A, Bowser E, Hendeles L. Clinical pharmacology of pancreatic enzymes in patients with cystic fibrosis and in vitro performance of microencapsulated formulations. *J Clin Pharmacol.* 1994;34(2):158-66.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Pancreatina e Pancrelipase

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **pancreatina** e **pancrelipase** indicadas para o tratamento de **fibrose cística – insuficiência pancreática**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- controle dos sintomas digestivos;
- correção da má-absorção de nutrientes;
- adequado desenvolvimento e crescimento.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a proteína de suínos;
- a cápsula preferencialmente não deve ser rompida, pois o contato do pó com a pele pode provocar irritação e a inalação pode causar falta de ar;
- reações adversas mais comuns (com baixa ocorrência) – náuseas, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele;
- doses extremamente altas têm sido associadas com aumento do ácido úrico na urina (hiperuricosúria) e no sangue (hiperuricemia) e colonopatia fibrosante.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

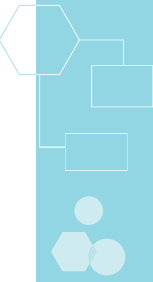
Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

☐ pancreatina

☐ pancrelipase

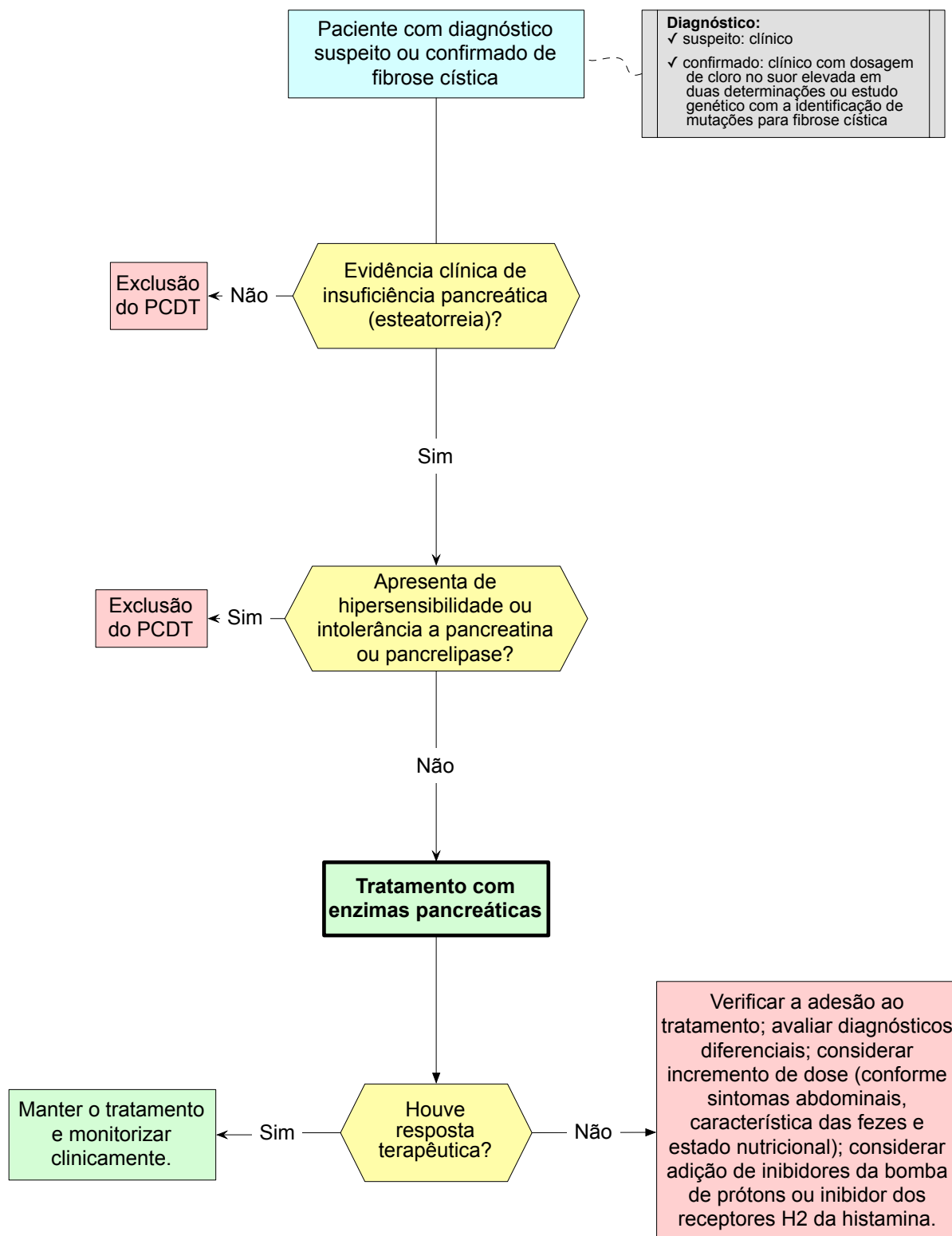
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

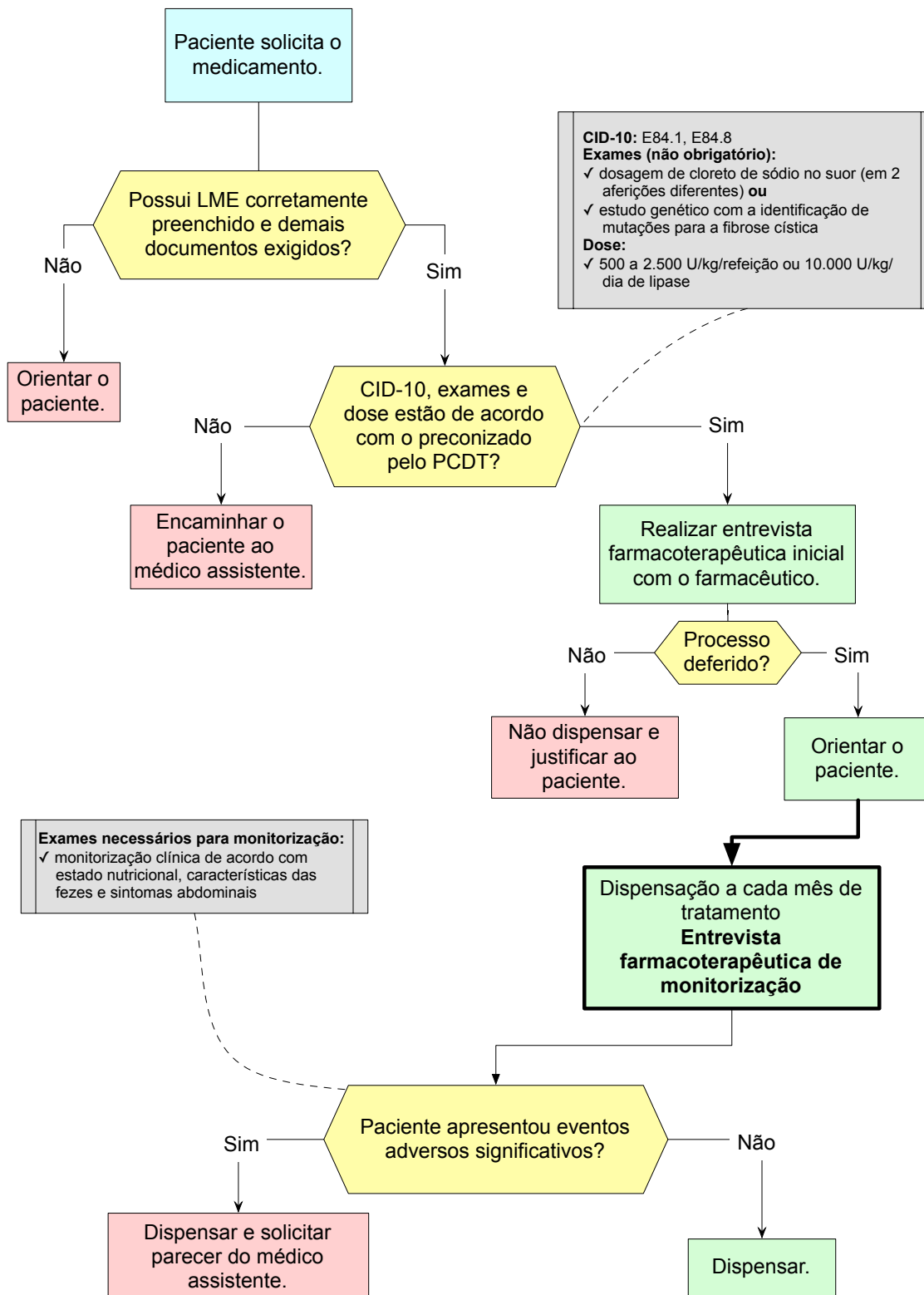


Fluxograma de Tratamento

Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática



Fluxograma de Dispensação de Pancreatina e Pancrelipase Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática



Ficha Farmacoterapêutica

Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática e Manifestações Pulmonares

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Com que idade foi diagnosticada a doença? _____

2.2 Como foi diagnosticada?

☐ Teste do pezinho

☐ Teste do suor

☐ Teste genético. Quais as mutações? _____

2.3 Quais as outras manifestações da doença? _____

2.4 Já fez tratamento anteriormente para insuficiência pancreática?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.5 Já fez tratamento anteriormente para manifestações pulmonares?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

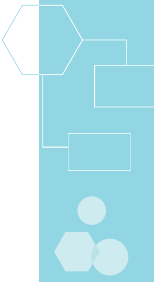
2.6 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.7 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim



2.8 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____**3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO**

3.1 Apresentou alguma complicação em decorrência da fibrose cística?

não

sim → Preencher a tabela abaixo

Data da entrevista	Complicação	Conduta médica	Necessitou de internação
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim

3.2 Houve mudança dos medicamentos utilizados ou das doses? Outros medicamentos foram prescritos?

não

sim → Preencher a tabela abaixo

Data da entrevista	Medicamento	Início	Término	Dose total/dia e via	Motivo

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4



não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

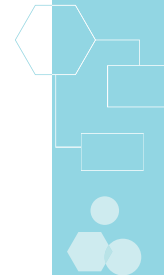
Principais reações adversas já relatadas:

Pancreatina ou pancrelipase: náuseas, diarreia, constipação e reações alérgicas na pele

Alfadornase: rouquidão, laringite, faringite, conjuntivite, dor no peito

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Pancreatina e Pancrelipase

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **FIBROSE CÍSTICA – INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA**.

1 DOENÇA

- Fibrose cística – insuficiência pancreática é uma doença herdada geneticamente e que causa um funcionamento anormal das glândulas que produzem muco, suor, saliva, lágrima e suco digestivo.
- Na fibrose cística, as enzimas digestivas do pâncreas estão alteradas e podem dificultar a digestão dos alimentos.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento permite que os pacientes possam aproveitar de forma adequada os alimentos, corrigindo a absorção dos nutrientes e, assim, promovendo o adequado desenvolvimento e crescimento.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

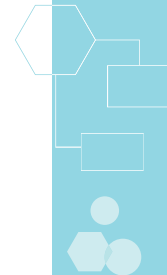
- As cápsulas contêm microesferas revestidas que não devem ser dissolvidas ou trituradas para que não ocorra diminuição da ação do medicamento.
- Tome as cápsulas, preferencialmente inteiras, antes das refeições e de lanches e bebidas que contenham gordura.
- Crianças menores, que não conseguem engolir as cápsulas, podem receber seu conteúdo misturado a alimentos pastosos, como purê de maçã, banana e gelatina.
- Crianças com menos de 4 meses de idade devem receber o conteúdo das cápsulas misturado ao leite materno ou à fórmula infantil.
- Determinados alimentos não requerem o uso de enzimas quando ingeridos isoladamente, tais como frutas (exceto abacate), vegetais (exceto batata, feijão e ervilha), mel e geleia.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.



7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia pelo menos a cada 3 meses, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares

Portaria SAS/MS nº 224, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia do uso de alfadornase em fibrose cística foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram selecionados para avaliação revisões, metanálises, diretrizes práticas e ensaios clínicos randomizados e controlados publicados até 31/07/2009. Na base Medline/Pubmed, foram localizados 107 trabalhos, sendo 48 revisões. Foram priorizados os ensaios clínicos randomizados e excluídos os estudos do uso da alfadornase em outras doenças. Na base Cochrane, foi selecionada 1 revisão sistemática publicada em 1998 e que permaneceu inalterada até 2009.

Na base Medline/Pubmed foram utilizados os termos: *"dornase"[All Fields] AND "alfa" [All Fields]; dornase[All Fields] AND "alfa"[All Fields] OR ("DNASE1 protein, human"[Substance Name] OR "DNASE1 protein, human"[All Fields] ; -"DNASE1 protein, human"[Substance Name] OR "DNASE1 protein, human"[All Fields] OR "dornase alfa"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[Mesh Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]; limitadas a: "Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review".*

Na base Cochrane, *"dornase alfa"; "mucolytics".*

2 INTRODUÇÃO

Fibrose cística, também chamada de mucoviscidose, é uma doença genética autossômica recessiva. Embora predomine na população caucasiana, com incidência de 1:3.000 nascidos vivos, pode estar presente em todos os grupos étnicos¹. No Brasil, a incidência ainda é ignorada, contudo estudos regionais mostram dados estatísticos variáveis que sugerem uma incidência em torno de 1:7.000 no país como um todo². A vida média dos pacientes com fibrose cística tem aumentado nos últimos anos, alcançando a terceira década, resultado do diagnóstico precoce e do tratamento especializado instituído nas fases iniciais da doença³.

Fibrose cística é uma doença multissistêmica, sendo o acometimento pulmonar responsável pela maior morbimortalidade dos pacientes. O acúmulo de muco nas vias aéreas inferiores é uma das características-chave da fisiopatogenia da doença pulmonar, assim como a presença de reação inflamatória predominantemente neutrofílica e infecção bacteriana. As alterações pulmonares iniciam nas vias aéreas menores e são progressivas, evoluindo para o surgimento de bronquiectasias, fibrose pulmonar e *cor pulmonale*. Os principais componentes do muco viscoso das vias aéreas dos pacientes com fibrose cística são a mucina e o pus derivado do DNA (ácido ribonucleico) intracelular liberado pela degranulação dos neutrófilos^{4,5}.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E84.0 Fibrose cística com manifestações pulmonares
- E84.8 Fibrose cística com outras manifestações

Consultores: Fernando Antonio de Abreu e Silva, Isabella Scatolin, Elenara da Fonseca Andrade Procianoy, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Tosse crônica, esteatorreia e suor salgado são sintomas clássicos de fibrose cística. Entretanto, a gravidade e a frequência dos sintomas são muito variáveis e podem ser diferentes conforme a faixa etária, mas a maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida. Ao nascer, 10%-18% dos pacientes podem apresentar íleo meconial^{5,6}.

O sintoma respiratório mais frequente é tosse persistente, inicialmente seca e aos poucos produtiva, com eliminação de escarro mucoide a francamente purulento. A radiografia de tórax pode inicialmente apresentar sinais de hiperinsuflação e espessamento brônquico, mas, com o decorrer do tempo, podem surgir atelectasias segmentares ou lobares. O achado de bronquiectasias é mais tardio. As exacerbações da doença pulmonar caracterizam-se por aumento da tosse, taquipneia, dispneia, mal-estar, anorexia e perda de peso. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos finais⁴.

Sinusopatia crônica está presente em quase 100% dos pacientes. Polipose nasal recidivante ocorre em cerca de 20% dos casos e pode ser a primeira manifestação da doença⁴.

Distensão abdominal, evacuações com gordura e baixo ganho de peso são sinais e sintomas fortemente sugestivos de má-absorção intestinal que, na maioria dos casos, deve-se à insuficiência pancreática exócrina.

No sistema reprodutor, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres⁷.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de fibrose cística é clínico, podendo ser confirmado pela detecção de níveis elevados de cloreto e sódio no suor ou por estudo genético com a identificação de 2 mutações para fibrose cística⁸. O teste mais fidedigno é a análise iônica quantitativa do suor estimulado por pilocarpina. Consideram-se positivos os valores de cloreto e sódio no suor $> 60 \text{ mEq/l}$ em pelo menos 2 aferições⁸.

Os exames da função pulmonar, como a espirometria, mostram distúrbio ventilatório obstrutivo. Considera-se o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) o melhor parâmetro da função pulmonar para monitorização da doença respiratória.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico confirmado de fibrose cística e doença pulmonar com pelo menos um dos seguintes critérios:

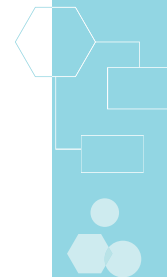
- escarro persistentemente espesso, difícil de expectorar;
- supuração pulmonar persistente e $\text{VEF}_1 < 70\%$ mesmo após terapia máxima (adesão do paciente a fisioterapia e tratamento adequado da infecção respiratória) da doença pulmonar;
- sibilância persistente não responsiva ao tratamento com nebulização e broncodilatador;
- alterações radiológicas persistentes ou recorrentes ao estudo convencional de tórax, decorrentes da impactação de secreções;
- alterações radiológicas evidenciadas à tomografia de tórax, especialmente em pacientes com idade inferior a 6 anos, decorrentes da impactação de secreções;
- exacerbações pulmonares frequentes apesar da terapia máxima e tratamento das infecções⁹⁻¹².

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Hipersensibilidade comprovada a alfadornase ou a um de seus componentes.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que a prescrição da alfadornase seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Os pacientes devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento bem como o manejo das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.



8 TRATAMENTO

O tratamento das manifestações pulmonares de pacientes com fibrose cística deve incluir um programa de fisioterapia respiratória, hidratação, tratamento precoce das infecções respiratórias e fluidificação de secreções.

Alfadornase é uma solução purificada de desoxirribonuclease recombinante humana para uso inalatório, que reduz a viscosidade do muco por hidrólise do DNA extracelular, derivado do núcleo de neutrófilos degenerados, presente no muco dos pacientes com fibrose cística e um dos responsáveis pelo aumento da sua viscosidade¹³.

Vários estudos demonstram que alfadornase é segura, efetiva e bem tolerada nos pacientes com doença pulmonar leve, moderada ou grave^{12,14-19}. Os estudos de curto e longo prazos relatam melhora máxima do VEF₁ de cerca de 5%-13%, conforme a gravidade da doença¹⁴⁻¹⁸. Nos pacientes com doença mais grave, terapia mais prolongada pode ser necessária antes do surgimento de efeito benéfico^{20,21}. Fuchs e cols¹⁴. mostraram redução significativa dos dias de hospitalização e do uso de antibióticos e melhora dos escores da qualidade de vida em relação ao grupo controle. Estudos multicêntricos a curto e longo prazos evidenciaram redução dos sintomas respiratórios e da infecção respiratória¹⁹, diminuição do risco de exacerbações^{20,22} e melhora da função pulmonar^{10,14,16,18}. A instituição precoce do tratamento com alfadornase está relacionada à melhora na taxa de declínio da função pulmonar²³.

8.1 FÁRMACO

- Alfadornase: ampolas de 2,5 mg em 2,5 ml de solução. As ampolas devem ser refrigeradas (-8° a 2°C) e protegidas da luz.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

A dose recomendada para a maioria dos portadores de fibrose cística é uma ampola de 2,5 mg, 1 vez ao dia, utilizando nebulizador recomendado para alfadornase²⁴. Alguns pacientes, especialmente os de mais idade e com maior comprometimento pulmonar, podem se beneficiar com a administração 2 vezes ao dia.

Recomenda-se que alfadornase seja nebulizada pelo menos 30 minutos antes da fisioterapia respiratória^{25,26}. Deve-se ter especial cuidado com os nebulizadores utilizados, sendo importante sua limpeza e desinfecção, de acordo com recomendações técnicas vigentes.

Deve-se considerar a possibilidade de instilação de alfadornase diretamente nas vias aéreas inferiores através de fibrobroncoscopia na presença de alterações radiológicas causadas por obstrução ou impactação mucoide das vias aéreas^{27,28}.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento é contínuo, sem duração previamente definida. Espera-se melhora da função pulmonar desde o primeiro mês de tratamento^{12,14,15,17,18} e que haja redução das exacerbações pulmonares ao longo do tempo¹¹.

8.4. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os possíveis benefícios esperados com o tratamento são melhora do VEF₁, da qualidade de vida, da hiperinsuflação pulmonar e diminuição da frequência das exacerbações respiratórias²⁹.

9 MONITORIZAÇÃO

Deve haver monitorização pela equipe assistente a cada consulta: dose em uso, nebulizador utilizado, horário de administração, efeitos adversos, transporte e armazenamento adequado do medicamento.

As reações adversas são raras e incluem alteração da voz, faringite, laringite, *rash* cutâneo, dor torácica e conjuntivite¹⁵. Na maioria dos casos, são leves e transitórias e não indicam suspensão do tratamento.

Recomenda-se monitorizar a resposta terapêutica com controle clínico periódico (cada 2-3 meses), com realização da espirometria (cada 6-12 meses) e com radiografia de tórax.



10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

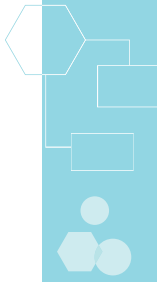
Recomenda-se que a prescrição da alfadornase seja realizada por médicos especialistas vinculados a Centros de Referência de fibrose cística. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão constantes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica da dose prescrita e dispensada e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparasion of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998;132(2):255-9.
2. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation atthe CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*. 2008;7(1):15-22. Epub 2007 Jun 4.
3. Gerritsen J. Cystic Fibrosis [book review]. *N Engl J Med*. 2008;358(17):1873-4.
4. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):448-54.
5. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griesse M, Worlitzsch D, Shute J, Chen C, Schink T, Doring G, Koningsbruggen S. van, Wahn U, and Ratjen F. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):719-25. Epub 2003 Dec 18.
6. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic Fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904. Epub 2009 May 4.
7. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2006;61(7):627-35. Epub 2005 Dec 29.
8. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Stirling R, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr*. 2008;153(6):758-63. Epub 2008 Jun 27.
9. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):377-82.
10. Robinson E, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease. *Chest*. 2005;128(4):2327-35.
11. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, et al. Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):957-69. Epub 2007 Aug 29.
12. Jones AP, Wallins C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;3:CD001127.
13. Shak S. Aerosolized recombinant human DNase I for treatment of cystic fibrosis. *Chest*. 1995;107(2 Suppl):65S-70S.
14. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystis fibrosis. *N Engl J Med*. 1994;331(4):637-42.
15. Shah PL, Bush A, Canny GJ, Colin AA, Fuchs HJ, Geddes DM, et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur Respir J*. 1995;8(6):954-8.
16. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Pulmozyme Study Group*. *Chest*. 1996;110(4):889-95.
17. Harms HK, Matouk E, Tournier G, von der Hardt H, Weller PH, Romano L, et al. Multicenter, open-label study of recombinant human DNase in cystic fibrosis patients with moderate lung disease. *DNase International Study Group*. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(3):155-61.
18. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. A two-year randomized,



- placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr*. 2001;139(6):813-20.
19. Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Høiby N. Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr*. 2006;95(9):1070-4.
 20. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alpha in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427-32.
 21. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(4):305-10.
 22. Shah PL, Conway S, Scott SF, Rainisio M, Wildman M, Stableforth D, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001;68(2):160-4.
 23. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ. Pulmozyme (Dornase alfa) use is associated with a slower rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis [abstract]. *Pulmonol Suppl*. 2006;29:337.
 24. Geller DE, Eigen H, Fiel SB, Clark A, Lamarre AP, Johnson CA, et al. Effect of smaller droplet size of dornase alfa on lung function in mild cystic fibrosis. Dornase Alfa Nebulizer Group. *Pediatr Pulmonol*. 1998;25(2):83-7.
 25. Fitzgerald DA, Hilton J, Jepson B, Smith L. A crossover, randomized, controlled trial of dornase alfa before versus after physiotherapy in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(4):e549-54. Epub 2005 Sep 1.
 26. Van der Giessen LJ, de Jongste JC, Gosselink R, Hop WC, Tiddens HA. RhDNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with CF. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(7):624-30.
 27. Touleimat BA, Conoscenti CS, Fine JM. Recombinant human DNase in management of lobar atelectasis due to retained secretions. *Thorax*. 1995;50(12):1319-21.
 28. Slattery DM, Waltz DA, Denham B, O'Mahony M, Greally P. Bronchoscopically administered recombinant human DNase for lobar atelectasis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):383-8.
 29. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327-35.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Alfadornase

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfadornase**, indicada para o tratamento de **fibrose cística – manifestações pulmonares**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- diminuição da frequência das exacerbações respiratórias;
- melhora da qualidade de vida;
- melhora da respiração pulmonar.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

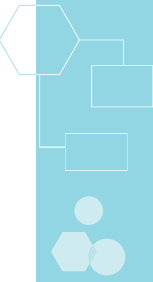
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- não se sabe se o medicamento é excretado no leite; converse com o médico se for amamentar;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento;
- reações adversas mais comuns – rouquidão, inflamação da laringe ou faringe, alergias na pele, dor no peito, inflamação nos olhos.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

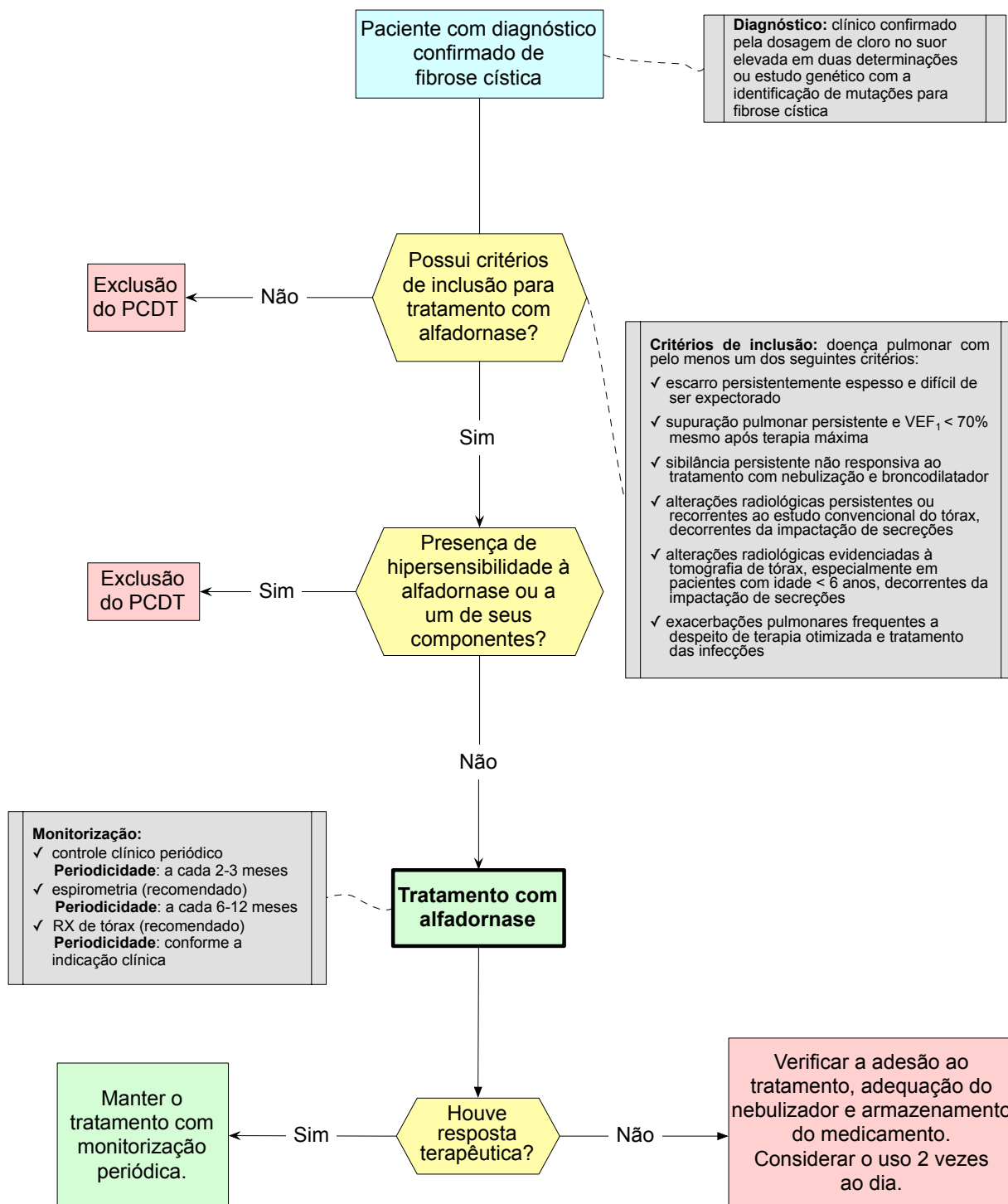
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

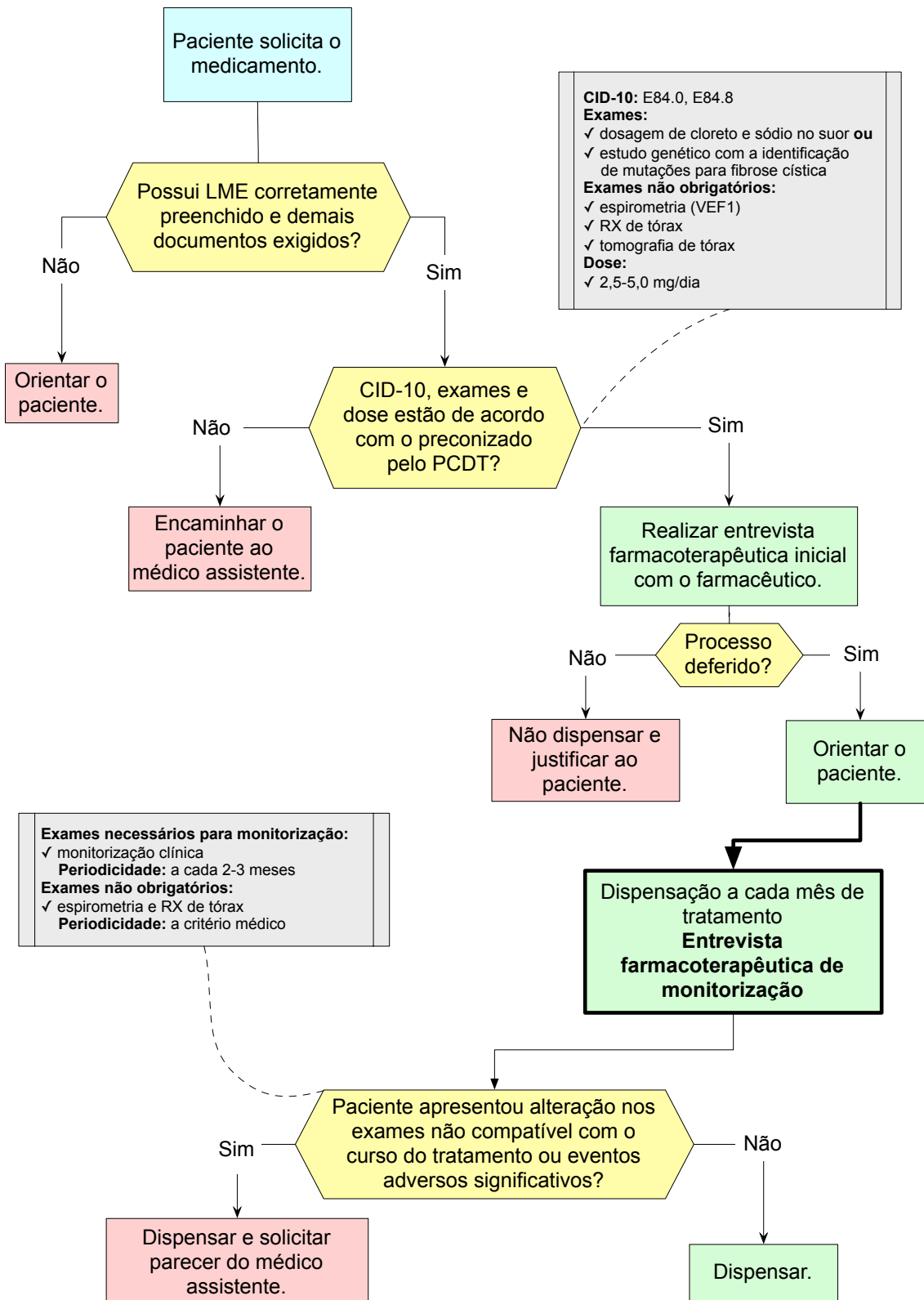


Fluxograma de Tratamento

Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares



Fluxograma de Dispensação de Alfadornase Fibrose Cística - Manifestações Pulmonares



Ficha Farmacoterapêutica

Fibrose Cística - Insuficiência Pancreática e Manifestações Pulmonares

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Com que idade foi diagnosticada a doença? _____

2.2 Como foi diagnosticada?

☐ Teste do pezinho

☐ Teste do suor

☐ Teste genético. Quais as mutações? _____

2.3 Quais as outras manifestações da doença? _____

2.4 Já fez tratamento anteriormente para insuficiência pancreática?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.5 Já fez tratamento anteriormente para manifestações pulmonares?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

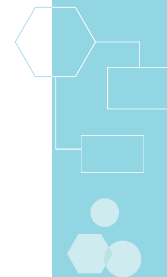
2.6 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.7 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim



2.8 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou alguma complicação em decorrência da fibrose cística?

não

sim → Preencher a tabela abaixo

Data da entrevista	Complicação	Conduta médica	Necessitou de internação
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim
			☐ não ☐ sim

3.2 Houve mudança dos medicamentos utilizados ou das doses? Outros medicamentos foram prescritos?

não

sim → Preencher a tabela abaixo

Data da entrevista	Medicamento	Início	Término	Dose total/dia e via	Motivo

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4



3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

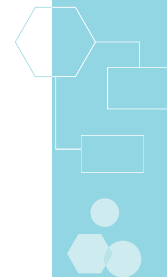
Principais reações adversas já relatadas:

Pancreatina ou pancrelipase: náuseas, diarreia, constipação e reações alérgicas na pele

Alfadornase: rouquidão, laringite, faringite, conjuntivite, dor no peito

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Alfadornase

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **FIBROSE CÍSTICA – MANIFESTAÇÕES PULMONARES**.

1 DOENÇA

- Fibrose cística – manifestações pulmonares é uma doença herdada geneticamente e que causa um funcionamento anormal das glândulas que produzem muco, suor, saliva, lágrima e suco digestivo.
- Na fibrose cística, podem ocorrer problemas pulmonares, com aparecimento de tosse seca ou com escarro, que podem se transformar em infecções respiratórias.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora as complicações pulmonares e a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado através de nebulizador.
- Procure saber com clareza todos os passos para a realização da nebulização e da limpeza e desinfecção do nebulizador com o o médico ou profissional de enfermagem. Recomenda-se que a nebulização seja feita pelo menos 30 minutos antes da fisioterapia respiratória.
- Não dilua ou misture a alfadornase com outros medicamentos no nebulizador.
- Aplique exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como rouquidão, inflamação na garganta e nos olhos, dor no peito, alergias na pele.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

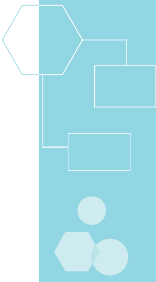
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.



9 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica

Portaria SAS/MS nº 225, de 10 de maio de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Considerou-se para a estratégia de busca que o tratamento-padrão de hiperfosfatemia é o uso de quelantes à base de cálcio por já se encontrar bem estabelecida a idêntica eficácia das alternativas terapêuticas – carbonato de cálcio e sevelâmer – quanto à capacidade de reduzir níveis de fósforo¹. A questão em aberto na literatura é a potencial redução da mortalidade associada à menor incidência de calcificações ectópicas com o uso do sevelâmer, razão pela qual a estratégia sistemática de busca restringiu-se a estudos que avaliaram mortalidade como desfecho: “*sevelamer AND mortality*”. Através desta estratégia, pesquisando-se no Medline/Pubmed em 01 de dezembro de 2009, foram encontradas 11 publicações classificadas como ensaios clínicos randomizados. Considerando-se, também, a necessidade de avaliar o lantânio, medicamento novo com potencial de inclusão neste protocolo, busca semelhante foi realizada: “*lanthanum AND mortality*”. Esta estratégia resultou em 2 publicações classificadas como ensaio clínico randomizado. Uma atualização ampla, porém não sistemática da literatura, foi feita para os demais aspectos do protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A concentração plasmática de fosfato, que geralmente permanece normal nos estágios iniciais da insuficiência renal crônica (IRC), aumenta progressivamente nos estágios mais avançados da doença. Na fase inicial, há adaptação renal caracterizada por diminuição da reabsorção renal tubular de fósforo, causando assim aumento da fosfatúria nos néfrons remanescentes. Este processo é basicamente mantido por aumento nos níveis de hormônio da paratireoide (PTH). À medida que a taxa de filtração glomerular cai abaixo de aproximadamente 25 ml/minuto, esse mecanismo compensatório não é mais suficiente para manter os níveis de fosfato dentro da normalidade, surgindo então a hiperfosfatemia¹⁻⁴.

A Tabela 1 apresenta a classificação da IRC de acordo com a depuração de creatinina endógena.

Tabela 1 - Classificação da Insuficiência Renal Crônica de acordo com a Depuração da Creatinina Endógena (DCE)¹

Estágio	Depuração da creatinina endógena
1	> 90
2	60 - 89
3	30 - 59
4	15 - 29
5	< 15
5D	< 15 em diálise

Dentre as consequências da hiperfosfatemia citam-se hiperparatireoidismo secundário, calcificações metastáticas, osteíte fibrosa cística e sua própria contribuição para a progressão da insuficiência renal. Retenção de fosfato é a causa do hiperparatireoidismo secundário da IRC, que, quando não tratado, pode levar a morbidade significativa devido a dor, osteopenia, aumento do risco de fraturas e anemia. Postula-se ainda sua contribuição para hipertensão, doença vascular aterosclerótica, prurido e disfunção sexual^{3,5}.

Consultores: Andry Fiterman Costa, Tania Weber Furlanetto, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Hiperfosfatemia também promove, juntamente com o cálcio, a deposição de cristais de fosfato de cálcio em tecidos moles, particularmente nas paredes de vasos e em regiões periarticulares. A ocorrência das calcificações extra-articulares é favorecida pela idade, por hiperparatireoidismo secundário e por ingestão excessiva de cálcio, fosfato e vitamina D. Evidência epidemiológica demonstra associação entre produto cálcio-fósforo elevado, níveis elevados de fósforo e aumento de mortalidade^{1,3,5}. Tais associações têm sido consideradas secundárias à calcificação das artérias coronárias com consequente doença cardíaca isquêmica, infarto miocárdico e parada cardíaca. Além disto, produto cálcio-fósforo elevado pode causar alterações na microcirculação cardíaca, predispondo os pacientes a arritmias e morte súbita. Estes aspectos assumem relevância maior quando se observa que parada cardíaca por causa desconhecida, infarto agudo do miocárdio e as demais mortes por causas cardíacas representam aproximadamente a metade de todas as causas de óbito em pacientes que estão em diálise crônica¹.

Atualmente está bem estabelecido na literatura que o controle da hiperfosfatemia através de dieta e de medidas farmacológicas, juntamente com a administração de análogos da vitamina D, pode prevenir ou minimizar o hiperparatireoidismo secundário^{6,7}.

Estudos que utilizaram lantânio no tratamento da hiperfosfatemia na IRC mostraram segurança e eficácia semelhantes às de sevelâmer^{8,9}. Entretanto, em virtude de seu elevado custo, lantânio não foi incluído neste protocolo.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N18.0 Doença renal em estágio final
- E83.3 Distúrbios do metabolismo do fósforo

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de hiperfosfatemia é laboratorial, sendo que o ponto de corte utilizado para dosagem sérica do fósforo é de 4,5 mg/dl.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento com quelantes à base de cálcio (carbonato) os pacientes que apresentarem um dos critérios abaixo:

- presença de IRC em fase não dialítica com níveis de fósforo > 4,5 mg/dl;
- presença de IRC em fase dialítica com níveis de fósforo > 5,5 mg/dl sem cálcio sérico acima do normal, corrigido para albumina sérica.

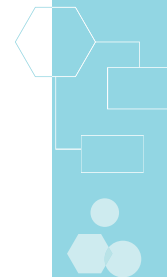
Em ambos os casos, os pacientes deverão estar em dieta pobre em fósforo.

Serão incluídos neste protocolo de tratamento com sevelâmer os pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

- IRC em programa regular de diálise há, pelo menos, 3 meses;
- idade > 18 anos;
- fósforo sérico persistentemente $\geq 5,5$ mg/dl, com cálcio sérico aumentado (corrigido para albumina sérica) ou PTH < 150 pg/ml em pelo menos 3 determinações a intervalos mensais;
- uso prévio de quelantes à base de cálcio e apresentação, durante seu uso, de níveis séricos de cálcio acima do normal (para os valores de referência do laboratório) ou PTH < 150 pg/ml em pelo menos 3 determinações mensais ou contraindicação para o uso destes quelantes;
- uso de líquido de diálise com menor conteúdo de cálcio, isto é, 2,5 mEq/l;
- estar em acompanhamento com nutricionista, com adesão a dieta pobre em fósforo.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com hipersensibilidade ou com qualquer uma das contraindicações aos medicamentos do protocolo.



7 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é reduzir os níveis séricos de fósforo para valores normais em pacientes com IRC nos estágios 3-5 e para 5,5 mg/dl ou menos em pacientes com IRC no estágio 5D^{1,3}. A redução da absorção gastrointestinal de fósforo é crucial para a prevenção de hiperfosfatemia e, conseqüentemente, de hiperparatireoidismo em pacientes com redução funcional de néfrons.

7.1 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Dieta

Uma vez que o fósforo é proveniente da dieta, principalmente de proteínas, pacientes com IRC avançada, em fase não dialítica, deverão ser submetidos a programas de dieta com restrição proteica. Porém, para os que estão na fase dialítica, a restrição proteica deve ser evitada em função do desenvolvimento de desnutrição, ficando limitada ao controle dos excessos na ingestão de leite e derivados. No entanto, mesmo com dieta e tratamento dialítico, a maioria dos pacientes permanece com balanço de fósforo positivo e necessita fazer uso de quelantes do fósforo³.

Pacientes com IRC em estágio avançado devem permanecer em dietas com restrição de fósforo, nas quais a ingestão diária oscila entre 540-1.000 mg. Entretanto, os pacientes devem ingerir no mínimo 1 g de proteína por quilograma de peso, tornando-se difícil conseguir restringir a ingestão de fósforo para menos de 1.000 mg por dia. Considerando-se que aproximadamente 60%-70% de fósforo são absorvidos, em torno de 4.000-5.000 mg entram no fluido extracelular semanalmente. A quase totalidade dos pacientes hemodialisa 3 vezes por semana, e aproximadamente 800 mg de fósforo são removidos por sessão. Com isso, a maioria dos pacientes bem nutridos apresenta um balanço de fósforo positivo. Dieta com restrição de fósforo, além de ser de difícil execução, poucas vezes é suficiente para manter a fosfatemia em níveis desejáveis, ou seja, abaixo de 5,5 mg/dl. Portanto, mais de 95% dos pacientes com IRC em fase avançada necessitam fazer uso de quelantes de fósforo junto com a dieta³.

Os pacientes devem ser orientados em relação ao consumo excessivo de alimentos ricos em fosfatos, especialmente leite e derivados. O fósforo dietético deve ser restringido a 800-1.000 mg ao dia, ajustados para as necessidades proteicas, quando o fósforo sérico estiver > 4,5 mg/dl para pacientes com IRC nos estágios 3 e 4 e > 5,5 mg/dl para pacientes no estágio 5D^{1,2}.

Diálise

Para pacientes em programa de terapia renal substitutiva, a concentração de cálcio do dialisato é de grande importância para a prevenção da hipercalcemia. Quando se utilizam concentrações de 3,5 mEq/l a cada sessão de 4 horas de hemodiálise, balanço positivo de 900 mg de cálcio pode ocorrer, comparado com balanço neutro de cálcio quando as concentrações de cálcio do dialisato são de 2,5 mEq/l. Desta forma, até 2.700 mg de cálcio podem ser poupados semanalmente ajustando-se o banho da diálise³.

7.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Medicamentos que contêm cálcio, como o carbonato de cálcio, são atualmente os de primeira escolha. Eles quelam o fósforo na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado aos medicamentos à base de cálcio é o fato de eles frequentemente resultarem em episódios transitórios de hipercalcemia, exigindo que se reduza a dose de análogos da vitamina D e que se ajuste a concentração de cálcio na solução de diálise^{6,10-12}.

Cloridrato de sevelâmer, um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio, vem sendo proposto como uma alternativa para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com IRC em estágios avançados. Os estudos clínicos com este medicamento foram restritos a pacientes em programa de hemodiálise. Estudos de fase II abertos, de titulação de dose e não comparados com pacientes em hemodiálise, demonstraram que o sevelâmer é bem tolerado nesta população e reduz os níveis séricos de fósforo bem como o produto cálcio-fósforo¹³⁻¹⁵.

Chertow e cols.¹⁶ realizaram estudo de fase II randomizado duplo-cego e controlado contra placebo em 36 pacientes (12 no grupo placebo e 24 no ativo) com seguimento de 8 semanas, tendo



observado bioequivalência entre sevelâmer e quelantes à base de cálcio na redução dos níveis de fósforo.

Bleyer e cols.¹⁷, em estudo de fase III, randomizado, cruzado e aberto, compararam sevelâmer com acetato de cálcio em 84 pacientes em hemodiálise com fósforo sérico > 6 mg/dl. Após um período de *washout* de 2 semanas, os pacientes foram randomizados para receber sevelâmer ou acetato de cálcio por 8 semanas seguidas por 2 semanas de novo *washout* e, após, mais 8 semanas com a troca de medicamentos. As doses foram ajustadas para se obter a máxima redução nos níveis de fósforo. Tanto um quanto o outro reduziram os níveis de fósforo em aproximadamente 2 mg/dl ($P < 0,0001$). Cinco por cento dos pacientes em tratamento com sevelâmer apresentaram pelo menos um episódio de calcemia > 11 mg/dl contra 22% do grupo que recebeu acetato de cálcio ($P < 0,05$). Os níveis de PTH diminuíram nos dois grupos, mais acentuadamente no grupo tratado com acetato de cálcio. O produto cálcio-fósforo diminuiu nos 2 grupos, sem diferença estatística entre eles ($P = 0,66$). Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença entre os grupos. Devido ao fato de sevelâmer diminuir os níveis de fósforo e não aumentar os de cálcio, há a hipótese de que seu uso possa evitar ou retardar calcificações extraesqueléticas, principalmente em vasos. Está bem estabelecido que indivíduos idosos com IRC e em hemodiálise apresentam alta prevalência de doença cardiovascular.

Goodman e cols.¹⁸, em estudo transversal, estudaram a presença de calcificações coronarianas através de tomografia computadorizada com emissão de elétrons em 39 pacientes jovens (entre 7 e 30 anos, com média de 19 ± 7 anos) com IRC e em diálise e os compararam com 60 indivíduos saudáveis da mesma faixa etária. Apenas 3 dos 60 controles apresentavam calcificações coronarianas e 14 dos 39 indivíduos com 20 a 30 anos do grupo em diálise exibiam esta condição. No grupo dos pacientes em diálise, os que apresentavam calcificações, além de serem mais velhos ($P < 0,001$), também mostravam os valores médios de fósforo, o produto cálcio-fósforo e a ingestão de cálcio, sob a forma de quelantes de fósforo, superiores aos dos pacientes sem calcificações.

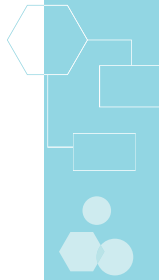
Chertow e cols.¹⁹ publicaram um estudo multicêntrico randomizado comparando sevelâmer com quelantes à base de cálcio em pacientes em hemodiálise. Duzentos pacientes que, após um período de *washout* de 2 semanas, isto é, suspensão de todos os quelantes, apresentavam fósforo sérico $\geq 5,5$ mg/dl foram randomizados para receber sevelâmer ou quelante à base de cálcio (acetato ou carbonato de cálcio) e seguidos durante 52 semanas. Nesse período foram submetidos a tomografia computadorizada com emissão de elétrons para avaliar a presença e o grau de calcificação aórtica e coronariana antes de iniciar o tratamento, em 26 e 52 semanas. A análise dos exames foi realizada por um único aferidor, o qual não tinha conhecimento dos grupos. Os resultados mostraram que os pacientes do grupo que usou sevelâmer não apresentaram progressão nas calcificações enquanto os que usaram quelantes à base de cálcio o fizeram de forma significativa¹⁹. Assim como no estudo de Bleyer e cols.¹⁷, ocorreu redução nos valores do produto cálcio-fósforo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($P = 0,12$).

Com base em dados da literatura relacionando a presença de calcificações vasculares com aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade²⁰⁻²³, postulou-se que a utilização de quelantes livres de cálcio, como o sevelâmer, por apresentar menor incidência de hipercalcemia, teria menor incidência de calcificações ectópicas vasculares e, conseqüentemente, poderia diminuir a mortalidade.

O primeiro estudo encontrado desenhado primariamente para avaliar mortalidade foi o de Suki e cols.^{24,25}. Trata-se de um ensaio clínico aberto, multicêntrico, que objetivou avaliar mortalidade total e por causa específica (cardiovascular, infecção ou outras) em 2.103 pacientes em terapia hemodialítica. Entre os 1.068 pacientes que finalizaram o estudo, não foi observada diferença quanto à mortalidade. O estudo sugeriu que no subgrupo de pacientes com mais de 65 anos pudesse haver benefício do sevelâmer. Entretanto, deve-se ter cautela com análise de subgrupo de um estudo aberto e com grande perda de seguimento.

Outro trabalho publicado no mesmo ano foi o de Block e cols.²⁶, no qual mortalidade era um desfecho secundário num estudo desenhado para avaliar índice de calcificação coronariana: 127 pacientes foram seguidos por 44 meses após randomização para sevelâmer ou quelantes à base de cálcio. Nesse estudo houve uma diferença limítrofe ($P = 0,05$) sugerindo benefício do uso de sevelâmer.

Uma análise secundária definida *a priori* do ensaio clínico DCOR (*Dialysis Clinical Outcomes Revisited*) utilizou como fonte de informações registros do sistema de saúde americano *Medicare & Medicaid*, uma vez que ocorreram muitas perdas de seguimento pelo estudo clínico. Observou-se que os grupos (quelante com cálcio ou sevelâmer) eram semelhantes entre si, exceto pela maior percentagem de pacientes com evidência de doença aterosclerótica no grupo de quelantes à base de cálcio. Realizando-se ajustes para as características basais dos pacientes, não se observaram diferenças nas taxas de mortalidade total (17,7 *versus* 17,4 mortes/100



pacientes-ano; $P = 0,9$) ou cardiovascular (9 *versus* 8,2 mortes/100 pacientes-ano; $P = 0,4$). Primeira hospitalização, hospitalizações por causa-específica e eventos morbidos também não diferiram. Desta forma, o benefício teórico de redução de mortalidade baseado em desfechos intermediários de redução de índice de calcificação arterial com o uso de quelante livre de cálcio não se confirmou³. O uso de sevelâmer deve ser considerado, portanto, uma alternativa com eficácia semelhante à dos quelantes à base de cálcio.

Nos pacientes em que os níveis de fósforo permanecerem elevados apesar de doses altas de quelantes à base de cálcio, pode-se, a fim de evitar hipercalcemia, utilizar hidróxido de alumínio por um período limitado (2-4 semanas). Trata-se de um quelante mais potente do que os à base de cálcio, porém seu uso tem sido evitado; quando usado, deve ser limitado em razão dos efeitos tóxicos no sistema nervoso central, nos ossos e em tecido hematopoiético. Nos pacientes que persistirem com níveis elevados de cálcio e fósforo, pode-se considerar a suspensão ou ajustes na dose de análogos da vitamina D (quando em uso) ou redução dos níveis de cálcio no dialisato (concentração máxima de cálcio 2,5-3,0 mEq/l). Hidróxido de alumínio pode causar toxicidade neurológica, esquelética e hematológica em pacientes em diálise e, portanto, seu uso é raro atualmente, exceto por curtos períodos de tempo³.

Após a consideração destas variáveis, permanecendo a hipercalcemia e a hiperfosfatemia, pode-se indicar cloridrato de sevelâmer que deverá ser restrito a pacientes em hemodiálise, pois os estudos clínicos avaliaram apenas este grupo de pacientes.

7.3 FÁRMACOS

- Hidróxido de alumínio: comprimidos de 230 mg e 300 mg e suspensão de 61,5mg/ml em frascos de 100, 150 e 240ml
- Carbonato de cálcio: comprimido de 500 mg
- Sevelâmer: comprimido revestido de 800 mg

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Hidróxido de alumínio: 300-600mg, 3x/dia, junto com as refeições
Em crianças: 50-150mg kg/dia em doses divididas de 4-6h. Doses ajustadas conforme nível de cálcio e fósforo.
- Carbonato de cálcio: utilizar 0,5 a 4 g por via oral, preferencialmente divididos em 3 vezes, junto a cada refeição, ajustado de acordo com os níveis de fósforo e cálcio.
- Sevelâmer: iniciar com 800 mg junto às 3 principais refeições, devendo a dose ser ajustada de acordo com os níveis de fósforo, visando redução para valores $< 5,5$ mg/dl. É importante seu uso por via oral, 2 ou 3 vezes por dia. A dose pode ser aumentada ou diminuída em 1 comprimido por refeição em intervalos de 2 semanas. A dose máxima recomendada é de 7.200 mg/dia. Deve-se sempre utilizar a menor dose possível com base na dosagem de fósforo sérico.

Recomendações para Titulação da Dose

Fósforo sérico	Dose de sevelâmer
> 6 mg/dl	aumentar 1 comprimido por refeição em intervalos de 2 semanas até a dose máxima
3,5-6 mg/dl	manter a dose vigente
$< 3,5$ mg/dl	diminuir 1 comprimido por refeição

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Considerando-se que a IRC é uma doença sem reversão, a hiperfosfatemia a ela associada também costuma sê-lo, razão pela qual o tratamento é por tempo indeterminado. Ajustes de doses devem ser feitos periodicamente, sempre buscando os níveis-alvo de fósforo, de maneira que raramente o tratamento quelante é interrompido. Reduções de dose estão indicadas no item Esquemas de Administração.

O uso do sevelâmer está contraindicado para pacientes que desenvolvam hipofosfatemia ou obstrução intestinal.



7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução nos níveis séricos de fósforo para < 6 mg/dl (para pacientes em diálise) ou 4,5 mg/dl (para pacientes em fase pré-dialítica)
- Diminuição dos episódios de hipercalcemia
- Redução do produto cálcio-fósforo
- Controle do hiperparatireoidismo secundário
- Controle da osteodistrofia renal

8 MONITORIZAÇÃO

Deve ser feita através de dosagem periódica dos níveis séricos de fósforo, cálcio e bicarbonato: a cada 12 meses para os pacientes com IRC no estágio 3, a cada 3 meses para pacientes com IRC no estágio 4, mensalmente para os pacientes em diálise e a cada 2 semanas durante os ajustes de doses dos quelantes de fósforo, independentemente do estágio da IRC. Mudanças de doses devem ser feitas conforme o item Esquemas de Administração.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

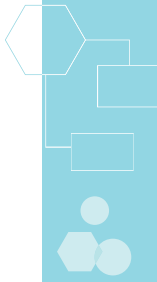
Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Intern Suppl.* 2009;(113):S1-S130.
3. Cronin RE, Quarles LD. Treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 25]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~KdVvvq0f0QAAtf2W&selectedTitle=2~150>.
4. Drüeke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(Suppl 5):32-3.
5. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-17.
6. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphataemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(Suppl 3):57-61.
7. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int.* 1973;4(2):141-5.
8. Mehrotra R, Martin KJ, Fishbane S, Sprague SM, Zeig S, Anger M, et al. Higher strength lanthanum carbonate provides serum phosphorus control with a low tablet burden and is preferred by patients and physicians: a multicenter study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1437-45. Epub 2008 Jun 25.
9. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(1):c8-19. Epub 2005 Apr 4.
10. Loghman-Adham M. Phosphate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):701-8.
11. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315(3):157-61.
12. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, et al. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5



- mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int.* 1989;36(5):897-903.
13. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int.* 1999;55(1):299-307.
 14. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(12):2907-14.
 15. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(9):2303-10.
 16. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, et al. Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(1):66-71.
 17. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(4):694-701.
 18. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1478-83.
 19. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-52.
 20. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation.* 2000;101(8):850-5.
 21. Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, Feuerstein IM, Proschan MA, Roberts WC, et al. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT. *Radiology.* 1994;192(3):625-30.
 22. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1253-60.
 23. Margolis JR, Chen JT, Kong Y, Peter RH, Behar VS, Kisslo JA. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification. A report of 800 cases. *Radiology.* 1980;137(3):609-16.
 24. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72(9):1130-7. Epub 2007 Aug 29.
 25. Suki WN; Dialysis Clinical Outcomes Revisited Investigators. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J Ren Nutr.* 2008;18(1):91-8.
 26. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):438-41. Epub 2007 Jan 3.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Sevelâmer

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **sevelâmer**, indicado para o tratamento de **hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a seguinte melhora:

- redução nos níveis séricos de fósforo para < 6 mg/dl (para pacientes em diálise) ou 4,5 mg/dl (para pacientes em fase pré-dialítica);
- diminuição dos episódios de hipercalemia;
- redução do produto cálcio-fósforo;
- controle do hiperparatireoidismo secundário e da osteodistrofia renal.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

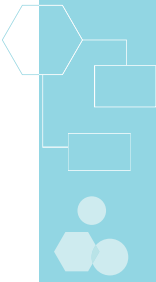
- riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos mais comuns – diarreia, vômitos, náuseas, gases, má digestão, azia, aumento ou diminuição da pressão arterial, tosse, dor de cabeça, infecções e dor;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

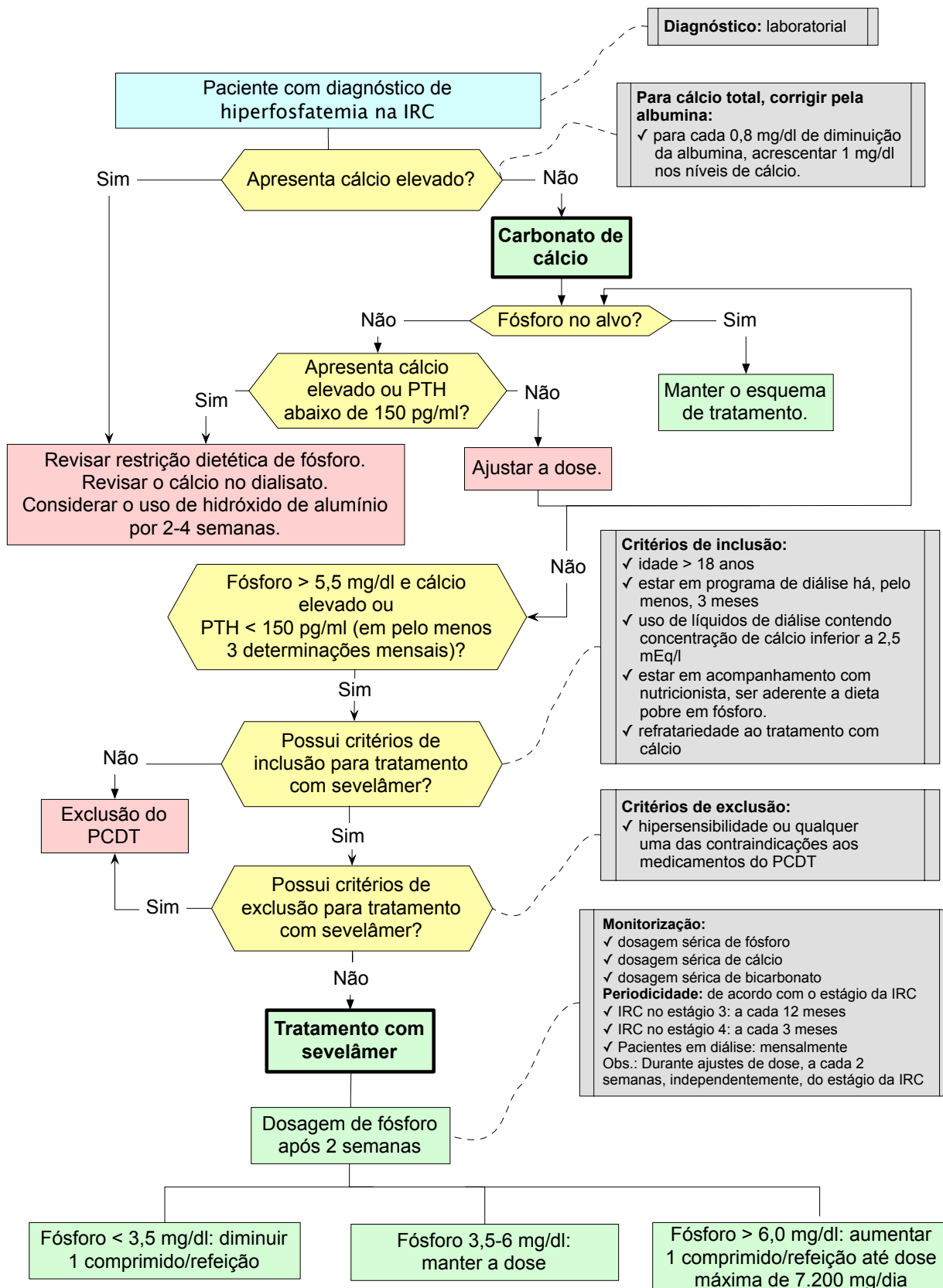
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

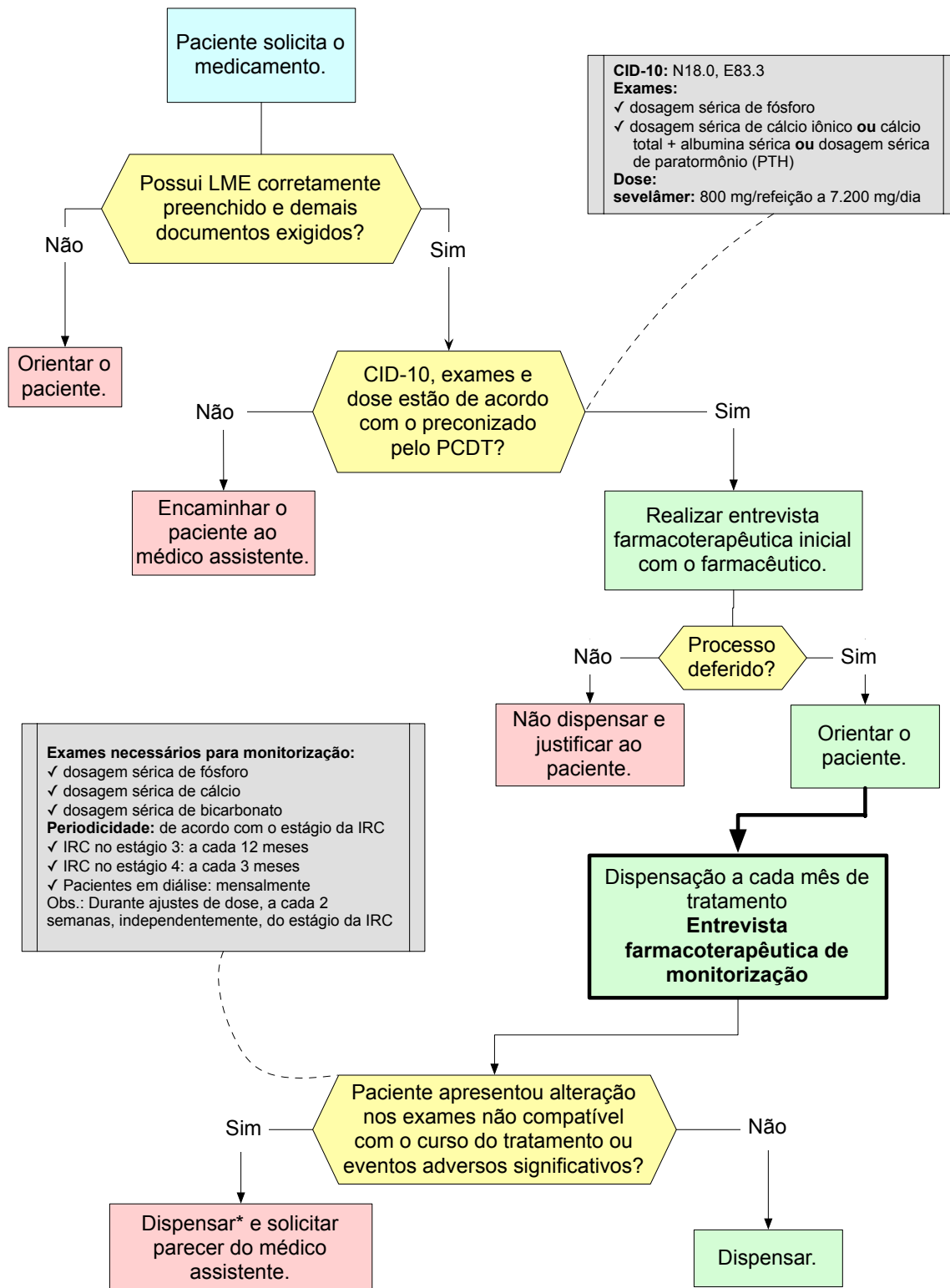
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica



Fluxograma de Dispensação de Sevelâmer Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica



Ficha Farmacoterapêutica

Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Há quanto tempo o paciente está em programa de diálise? _____

2.2 Já utilizou quelantes à base de cálcio?

☐ não → critério de exclusão para uso de sevelâmer

☐ sim → Quais? _____

Por quanto tempo? _____

2.3 Realiza acompanhamento nutricional?

☐ não → Encaminhar o paciente ao nutricionista para orientação de dieta com restrição proteica

☐ sim

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

(consequências da hiperfosfatemia: hiperparatireoidismo secundário, calcificações metastáticas, osteíte fibrosa cística, insuficiência renal, hipertensão, doença vascular aterosclerótica, prurido e disfunção sexual)

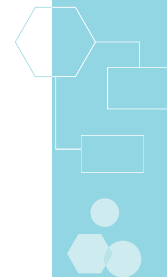
2.5 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
Cálcio sérico							
Fósforo sérico							
Bicarbonato sérico							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data						
Cálcio sérico						
Fósforo sérico						
Bicarbonato sérico						

* A periodicidade dos exames varia conforme o estágio de IRC: estágio 3, a cada 12 meses; estágio 4, a cada 3 meses; pacientes em diálise, a cada mês; durante ajustes de dose, a cada 2 semanas, independentemente do estágio da IRC.

3.2 Encontra-se o nível de fósforo sérico > 6 mg/dl?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser aumentada para 1 comprimido por refeição em intervalos de 2 semanas até a dose máxima)

3.3 Encontra-se o nível de fósforo sérico < 3,5 mg/dl

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser diminuída em 1 comprimido por refeição)

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.5

3.5 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



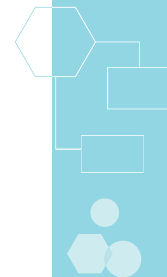
TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: diarreia, vômitos, náuseas, gases, má digestão, azia, hiper ou hipotensão, tosse, dor de cabeça, infecções e dor

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

* **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Sevelâmer

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.
SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **HIPERFOSFATEMIA NA
INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA.**

1 DOENÇA

- Hiperfosfatemia significa níveis de fósforo no sangue aumentados, geralmente em decorrência dos estágios mais avançados da insuficiência renal crônica. Pode levar a complicações nas glândulas paratireoides com consequente aparecimento de dor, fraqueza nos ossos (com risco de fraturas) e anemia, dentre outras.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas diminui os níveis de fósforo no sangue e previne as complicações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve o medicamento na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos revestidos (sem mastigar ou triturar) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

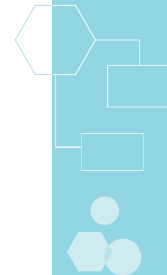
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como diarreia, vômitos, náuseas, gases, má digestão, azia, aumento ou diminuição da pressão arterial, tosse, dor de cabeça.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 CUIDADOS COM A ALIMENTAÇÃO

- Alimentos pobres em fósforo podem ajudar a manter a doença controlada e contribuem para um melhor efeito do medicamento.
- Procure orientação de um nutricionista para saber que alimentos devem ser evitados.

7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.



8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: dosagem sérica de cálcio, fósforo e bicarbonato em intervalos que podem variar de acordo com o estágio da insuficiência renal crônica: estágio 3, a cada 12 meses; estágio 4, a cada 3 meses; pacientes em diálise ou ajustes de doses, a cada mês

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Hiperplasia Adrenal Congênita

Portaria SAS/MS nº 16, de 15 de janeiro de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Utilizando-se como estratégia de busca no Medline/Pubmed os termos “*Adrenal Hyperplasia, Congenital*”[Mesh] e “*Diagnosis*”[Mesh] e “*Therapeutics*”[Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos publicados nos últimos 10 anos, resultaram 50 artigos. Na mesma base de dados, utilizando-se a estratégia de busca “*Adrenal Hyperplasia, Congenital*”[Mesh] e *Clinical Trials* e restringindo-se para artigos em humanos publicados nos últimos 10 anos, foram encontrados outros 50 artigos. Todos os trabalhos foram revisados, e os 22 identificados como de interesse foram incluídos no protocolo. Também foram consultados livros-texto de Endocrinologia.

2 INTRODUÇÃO

A denominação hiperplasia adrenal congênita (HAC) engloba um conjunto de síndromes transmitidas de forma autossômica recessiva^{1,2} que se caracterizam por diferentes deficiências enzimáticas na síntese dos esteroides adrenais. A incidência de HAC é variável entre diferentes populações, com incidência da forma perdedora de sal variando de 1:280³ a 1:42.000 nascidos vivos⁴. No Brasil, a incidência desta forma parece oscilar de 1:7.500⁵ a 1:10.000 nascidos vivos⁶. As deficiências enzimáticas mais comuns em HAC são: 21-hidroxilase (CYP21A2), que responde por cerca de 95% dos casos², e 11-beta-hidroxilase (CYP11B1), encontrada em aproximadamente 5% dos casos. Ambas estão envolvidas na rota de síntese do cortisol e da aldosterona. Casos muito raros de HAC por deficiência nas enzimas 20,22-desmolase (CYP11A1), 17-alfa-hidroxilase (CYP17), 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase (HSD3B2), aldosterona sintase (CYP11B2) e hiperplasia lipoide (StAR) podem ocorrer.

As manifestações clínicas das HACs dependem da enzima envolvida e do grau de deficiência enzimática (total ou parcial). A apresentação clínica pode se expressar por insuficiência glicocorticoide (deficiência na síntese de cortisol), insuficiência mineralocorticoide (deficiência na síntese da aldosterona) ou por excesso de andrógenos (desvio da rota de síntese hormonal, com aumento de síntese dos precursores androgênicos). Em casos de HAC por deficiência das enzimas 11-beta-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase, o acúmulo dos precursores pregnenolona e progesterona pode ocasionar desvio na rota e aumento na síntese do mineralocorticoide desoxicorticosterona, com consequente hipertensão e hipopotassemia. As síndromes clínicas mais frequentes de HAC podem ser divididas em 3 formas: forma clássica perdedora de sal, forma clássica não perdedora de sal e forma não clássica.

Forma clássica perdedora de sal

Constitui a forma mais comum de HAC clássica (60% dos casos). Nos recém-nascidos do sexo feminino, há virilização da genitália externa (aumento de clitóris, fusão labial e formação de seio urogenital), decorrente do excesso de andrógenos durante a vida intrauterina. Nos recém-nascidos do sexo masculino e nos do sexo feminino nos quais a virilização da genitália externa não foi identificada, como há deficiência mineralocorticoide, a apresentação ocorre nos primeiros dias de vida com crise adrenal: depleção de volume, desidratação, hipotensão, hiponatremia e hiperpotassemia.

Consultores: José Miguel Dora, Regina Helena Elneave, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Forma clássica não perdedora de sal (virilizante simples)

Nos recém-nascidos do sexo feminino, há virilização da genitália externa. Como nesta forma não há deficiência mineralocorticoide com repercussão clínica, os recém-nascidos do sexo masculino são frequentemente identificados em idade tardia por sinais de hiperandrogenismo: velocidade de crescimento aumentada, maturação óssea acelerada ou pubarca precoce.

Forma não clássica (de início tardio)

Esta forma de apresentação é cerca de 15 vezes mais frequente do que a forma clássica de HAC⁷. Os pacientes frequentemente são assintomáticos ou as manifestações se apresentam tardiamente na infância ou adolescência. No sexo feminino, devido ao hiperandrogenismo decorrente da deficiência enzimática, a apresentação pode ser por aumento de clitóris, pubarca precoce, ciclos menstruais irregulares e hirsutismo. No sexo masculino, o quadro costuma ser assintomático.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E25.0 Transtornos adrenogenitais congênitos associados a deficiência enzimática

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

Em recém-nascidos do sexo feminino, o diagnóstico da forma clássica de HAC é suspeitado pela presença de virilização da genitália externa. Já em recém-nascidos do sexo masculino, o diagnóstico clínico é dependente do grau de deficiência mineralocorticoide. A forma perdedora de sal apresenta-se nos primeiros dias de vida com desidratação, hipotensão, taquicardia, vômitos, perda de peso, letargia, hiponatremia e hiperpotassemia. No sexo masculino, a forma não perdedora de sal (virilizante simples) apresenta-se mais tardiamente, com pubarca precoce, velocidade de crescimento aumentada ou maturação óssea acelerada².

O diagnóstico de HAC forma não clássica deve ser considerado em pacientes do sexo feminino com sintomas ou sinais de hiperandrogenismo. Os do sexo masculino com diagnóstico de HAC forma não clássica são geralmente assintomáticos. Entretanto, alguns deles, com tecido adrenal ectópico em testículo, podem apresentar aumento do volume testicular e oligospermia.

4.2 LABORATORIAL

As deficiências enzimáticas de HAC, na síntese do cortisol e da aldosterona, levam ao acúmulo de metabólitos precursores, dentre os quais 17-OH-progesterona.

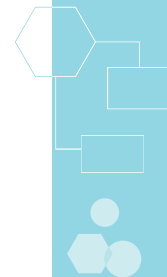
Forma clássica

A dosagem de 17-OH-progesterona é utilizada como forma de rastreamento neonatal através do teste do pezinho⁸. Em neonatos, os valores dependem da idade gestacional ao nascimento⁹, da idade de coleta do material para exame¹⁰, do peso ao nascimento¹⁰ e do sexo¹¹. O uso de glicocorticoide antenatal pela mãe, devido a sua passagem transplacentária, pode suprimir a produção de 17-OH-progesterona no neonato, ocasionando resultados falso-negativos¹². Os valores de referência para ponto de corte para rastreamento de HAC variam de 15 a 40 ng/ml.

Pacientes com rastreamento positivo para HAC por papel filtro devem confirmar o resultado através de dosagem de 17-OH-progesterona em sangue periférico. Em neonatos, valores de 17-OH-progesterona < 10 ng/ml excluem HAC. Pacientes com HAC geralmente apresentam dosagem de 17-OH-progesterona > 35 ng/ml, sendo que resultados acima de 100 ng/ml, vistos na maioria dos pacientes com a forma clássica, confirmam o diagnóstico¹³. Quando os resultados de 17-OH-progesterona basais são indeterminados, teste de estímulo com 250 mg/ml de ACTH ou testagem por biologia molecular são opções para complementação da avaliação¹.

Forma não clássica

Valores de 17-OH-progesterona > 0,8 ng/ml em crianças e > 2 ng/ml em mulheres adultas (dosados durante a fase folicular do ciclo menstrual) sugerem o diagnóstico. Nestes casos, teste de estímulo com 250 mg de ACTH, com dosagem de 17-OH-progesterona > 10 ng/ml, confirma o diagnóstico¹⁴.



5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

• Para uso de glicocorticoides

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de HAC clássica com ou sem deficiência mineralocorticoide, feito através de dosagem de 17-OH-progesterona em amostra de sangue periférico com valores > 100 ng/ml (basal ou após estímulo com 250 mg de ACTH).

• Para uso de mineralocorticoide

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de deficiência mineralocorticoide (forma perdedora de sal) que apresentarem, além da dosagem de 17-OH-progesterona em amostra de sangue periférico com valores > 100 ng/ml (basal ou após estímulo com 250 mg de ACTH), quadro clínico e dosagem de sódio e potássio séricos ou renina plasmática e aldosterona com os seguintes resultados:

- hiponatremia (sódio < 135 mEq/l) e hiperpotassemia (potássio > 5,5 mEq/l);
- renina plasmática acima do valor de referência e aldosterona abaixo do valor de referência.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das condições abaixo:

- resultado de teste do pezinho com 17-OH-progesterona elevada, sem exame confirmatório em amostra de sangue;
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes do sexo masculino assintomáticos com HAC forma não clássica não necessitam de tratamento. Para pacientes do sexo feminino deve ser seguido o tratamento proposto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome dos Ovários Policísticos e Hirsutismo.

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS/ CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes com HAC devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. Recomenda-se o atendimento em Centro de Referência por facilitar o tratamento, o ajuste das doses e o controle de efeitos adversos.

9 TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo suprir as deficiências de glicocorticoide e mineralocorticoide e remediar os sinais/sintomas da hiperandrogenemia. O tratamento com contraceptivos orais e antiandrogênicos deve obedecer ao proposto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Síndrome dos Ovários Policísticos e Hirsutismo. É fundamental, no caso de necessidade de atendimento médico emergencial, que todo paciente com HAC forma clássica porte consigo identificação (pulseira, corrente ou cartão) que informe sua condição e que contenha instruções de medidas a serem tomadas¹.

9.1 FÁRMACOS

Glicocorticoides

- Dexametasona: elixir de 0,1 mg/ml; comprimido de 4 mg; solução injetável de 4 mg/ml
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Prednisolona: solução oral de 1,34 mg/ml
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg

Mineralocorticoide

- Fludrocortisona: comprimido de 0,1 mg



Na Tabela 1 estão indicadas as potências biológicas dos esteroides sintéticos em relação ao cortisol.

Tabela 1 - Potências Biológicas dos Esteroides Sintéticos em relação ao Cortisol

Esteróide	Atividade anti-inflamatória ¹⁵	Retenção salina ¹⁶	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise ¹⁵
Cortisol/hidro cortisona	1	1	1
Fludrocortisona	12	125	12
Prednisona	3	0,8	4
Prednisolona	3	0,8	4
Dexametasona	26	0	17

* Em pessoas sem deficiência enzimática, a produção diária de cortisol é estimada em 7-9 mg/m² em neonatos¹⁷, em 6-7 mg/m² em crianças e adolescentes¹⁸ e em 10-15 mg em adultos¹⁹.

9.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Para glicocorticoides

O tratamento com glicocorticoides deve ser feito com a menor dose possível para manter controlados os níveis de andrógenos. A tentativa de supressão extrema dos níveis de andrógenos leva a excesso de glicocorticoide, com desenvolvimento da síndrome de Cushing iatrogênica¹. O excesso tanto de andrógenos (subtratamento) como de glicocorticoides (sobreatamento) tem impacto negativo no crescimento de crianças com HAC^{20,21}. O tratamento pode ser realizado com qualquer um dos glicocorticoides listados abaixo.

- Dexametasona: administrada por via oral, intramuscular ou intravenosa, em dose única diária
Dose inicial em crianças: 0,27 mg/m²/dia²²
Dose inicial em adultos: 0,25-0,75 mg/dia
- Prednisona: administrada por via oral, em dose única diária
Dose inicial em crianças: 2,5-4 mg/m²/dia²³
Dose inicial em adultos: 2,5-7,5 mg/dia
- Prednisolona: administrada por via oral, em dose única diária
Dose inicial em crianças: 2-3 mg/m²/dia^{23,24}
Dose inicial em adultos: 2,5-7,5 mg/dia
- Hidrocortisona: administrada por via intramuscular ou intravenosa
Dose inicial em crianças: 12-18 mg/m²/dia (em estresse/crise adrenal: 60-100 mg/m²/dia)¹
Dose inicial em adultos: 20 mg/dia (em crise adrenal: 200-300 mg/dia)

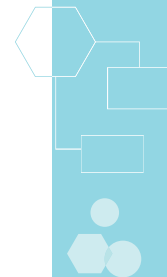
Em gestantes com HAC, para evitar a exposição fetal ao glicocorticoide, o tratamento deve ser realizado de preferência com glicocorticoide metabolizável pela placenta (prednisona, prednisolona ou hidrocortisona).

A Tabela 2 apresenta os glicocorticoides usados no tratamento da HAC.

Tabela 2 - Glicocorticoides Usados no Tratamento da HAC

Esteróide	Dose-equivalente em crianças (mg/m ² /dia) ²³	Dose-equivalente em adultos (mg/dia) ¹⁵	Dose ao dia	Meia-vida (horas) ¹⁵	Via de administração
Hidrocortisona	10 - 18	20	2 - 4	12	IV, IM
Prednisona	2,5 - 4	5	1	12 - 36	VO
Prednisolona	2 - 3	5	1	12 - 36	VO
Dexametasona	0,27	0,7	1	> 48	IV, IM, VO

IV: intravenoso; IM: intramuscular; VO: via oral



- **Para mineralocorticoide**

O tratamento com mineralocorticoide (fludrocortisona) deve ser feito nos pacientes com HAC forma perdedora de sal, com o objetivo de normalizar a volemia e corrigir os distúrbios de sódio e potássio. Em crianças com menos de 6 meses, devido a menor sensibilidade renal aos mineralocorticoides, pode ser necessário o uso de doses altas de fludrocortisona e administração de 1-3 g/dia de sal suplementar²⁵. Após os 6-12 meses de vida, a dose pode ser gradualmente reduzida até se atingir a dose de manutenção, que normalmente é de 0,1 mg/dia.

- Fludrocortisona: administrada por via oral, em dose única diária
Dose em crianças: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,3 mg/dia)
Dose em adultos: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,4 mg/dia)

9.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento com glicocorticoides e mineralocorticoides deve ser feito ao longo da vida em pacientes com HAC forma clássica.

9.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento da HAC forma perdedora de sal com fludrocortisona salva a vida de pacientes afetados. Apesar disso, nestes pacientes, mesmo com o tratamento instituído, quando há problemas de entendimento da doença e de adesão ao tratamento, o risco de morte por insuficiência adrenal aguda (crise adrenal) permanece alto²⁶.

O tratamento da HAC melhora o padrão de crescimento sem, entretanto, normalizá-lo. Pacientes com HAC tratados adequadamente atingem altura final cerca de 1,5 desvio-padrão (≈ 10 cm) abaixo da altura prevista²⁷.

10 MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento deve ser feito a cada 3 meses até o primeiro ano de vida e, em crianças com tratamento adequado, a cada 4-6 meses.

As dosagens de 17-OH-progesterona, androstenediona e testosterona total são realizadas para acompanhamento da reposição de glicocorticoides, com o objetivo de manter as dosagens de 17-OH-progesterona entre 4-12 ng/ml¹ e androstenediona e testosterona total em valores pouco acima do limite superior do valor de referência. É importante que em todas as consultas sejam avaliados sinais clínicos de excesso de glicocorticoide, como fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fâcies de lua cheia, fraqueza muscular proximal e hipertensão. Velocidade de crescimento e maturação óssea merecem especial atenção, devendo a medida da altura fazer parte de todas as consultas de acompanhamento. A maturação óssea é acompanhada através de realização anual de raio X de mãos e punhos para estimativa da idade óssea.

Para acompanhamento da reposição de mineralocorticoide, é importante dosar renina plasmática e sódio e potássio séricos. Os objetivos do tratamento são normalizar o sódio (135-145 mEq/l) e o potássio (3,5-5,5 mEq/l) e não suprimir a renina, mantendo a pressão arterial normal. Supressão de renina ou hipertensão podem indicar excesso de mineralocorticoide, sendo necessária revisão da dose de fludrocortisona.

11 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento deve ser contínuo ao longo da vida com intervalo entre consultas, levando em consideração os dados clínicos, e com a realização de exames laboratoriais conforme sugerido no item Monitorização.

12 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.



13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2005;365(9477):2125-36.
2. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*. 2002;136(4):320-34.
3. Pang S, Murphey W, Levine LS, Spence DA, Leon A, LaFranchi S, et al. A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(3):413-20.
4. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1998;101(4 Pt 1):583-90.
5. Pang SY, Clark A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: newborn screening and its relationship to the diagnosis and treatment of the disorder. *J Med Screen*. 1993;2:105-39.
6. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, Elnecape RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred: an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(5):455-60.
7. Labarta JI, Bello E, Ruiz-Echarri M, Rueda C, Martul P, Mayayo E, et al. Childhood-onset congenital adrenal hyperplasia: long-term outcome and optimization of therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(Suppl 3):411-22.
8. Speiser PW. Prenatal and neonatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res*. 2007;68(Suppl 5):90-2. Epub 2007 Dec 10.
9. van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3904-7. Epub 2005 Mar 29.
10. Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5790-4.
11. Varness TS, Allen DB, Hoffman GL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia has reduced sensitivity in girls. *J Pediatr*. 2005;147(4):493-8.
12. Gatelais F, Berthelot J, Beringue F, Descamps P, Bonneau D, Limal JM, et al. Effect of single and multiple courses of prenatal corticosteroids on 17-hydroxyprogesterone levels: implication for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Res*. 2004;56(5):701-5. Epub 2004 Sep 15.
13. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(8):776-88.
14. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;57(2):320-6.
15. Trikudanathan S, McMahon GT. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(5):262-71. Epub 2008 Mar 18.
16. Stewart PM. The Adrenal Cortex. In: Larsen PR, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th edition. Philadelphia: Saunders (Elsevier); 2008. p. 491-551.
17. Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, Rogol AD, Kerrigan JR. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(2):458-63.
18. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr*. 1990;117(6):892-6.
19. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):39-45.
20. Elnecape RH, Kopacek C, Rigatto M, Brenner JK, de Castro JAS. Bone mineral density in girls with classical

- congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(12):1155-62.
21. Rasat R, Espiner EA, Abbott GD. Growth patterns and outcomes in congenital adrenal hyperplasia; effect of chronic treatment regimens. *N Z Med J.* 1995;108(1005):311-4.
22. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics.* 2000;106(4):767-73.
23. Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita: como diagnosticar e tratar. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti N, Lyra R, Moura E, et al., editores. *Endocrinologia clínica.* 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 451-8.
24. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr.* 2003;143(3):402-5.
25. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4048-53.
26. Swerdlow AJ, Higgins CD, Brook CG, Dunger DB, Hindmarsh PC, Price DA, et al. Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. *J Pediatr.* 1998;133(4):516-20.
27. Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *J Pediatr.* 2001;138(1):26-32



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Fludrocortisona

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **fludrocortisona**, indicada para o tratamento de **hiperplasia adrenal congênita**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento do crescimento;
- para a forma perdedora de sal, a fludrocortisona salva a vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

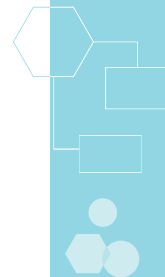
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite materno; portanto, o uso de fludrocortisona durante a amamentação não está indicado;
- efeitos adversos já relatados – náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao medicamento;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

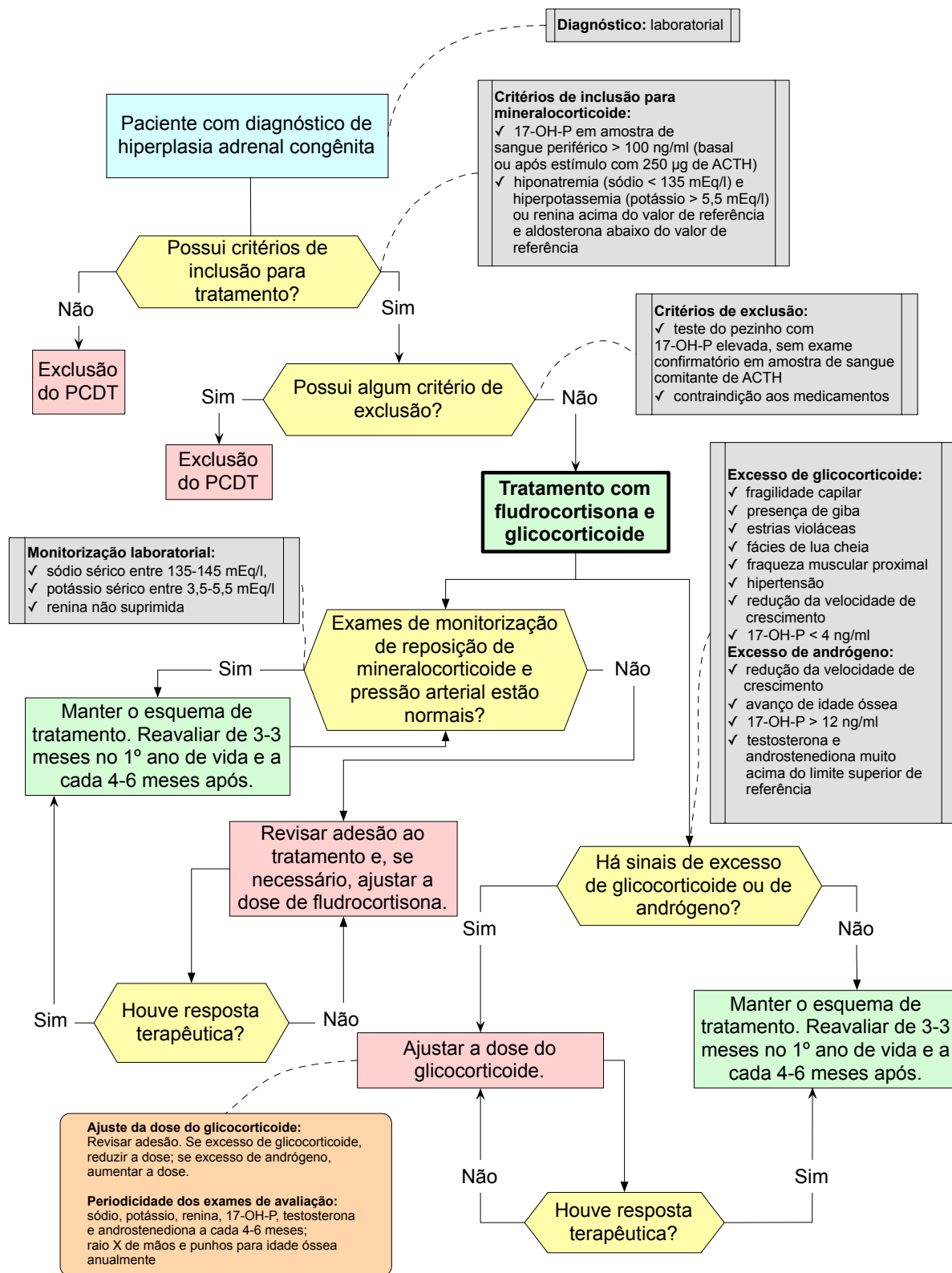
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

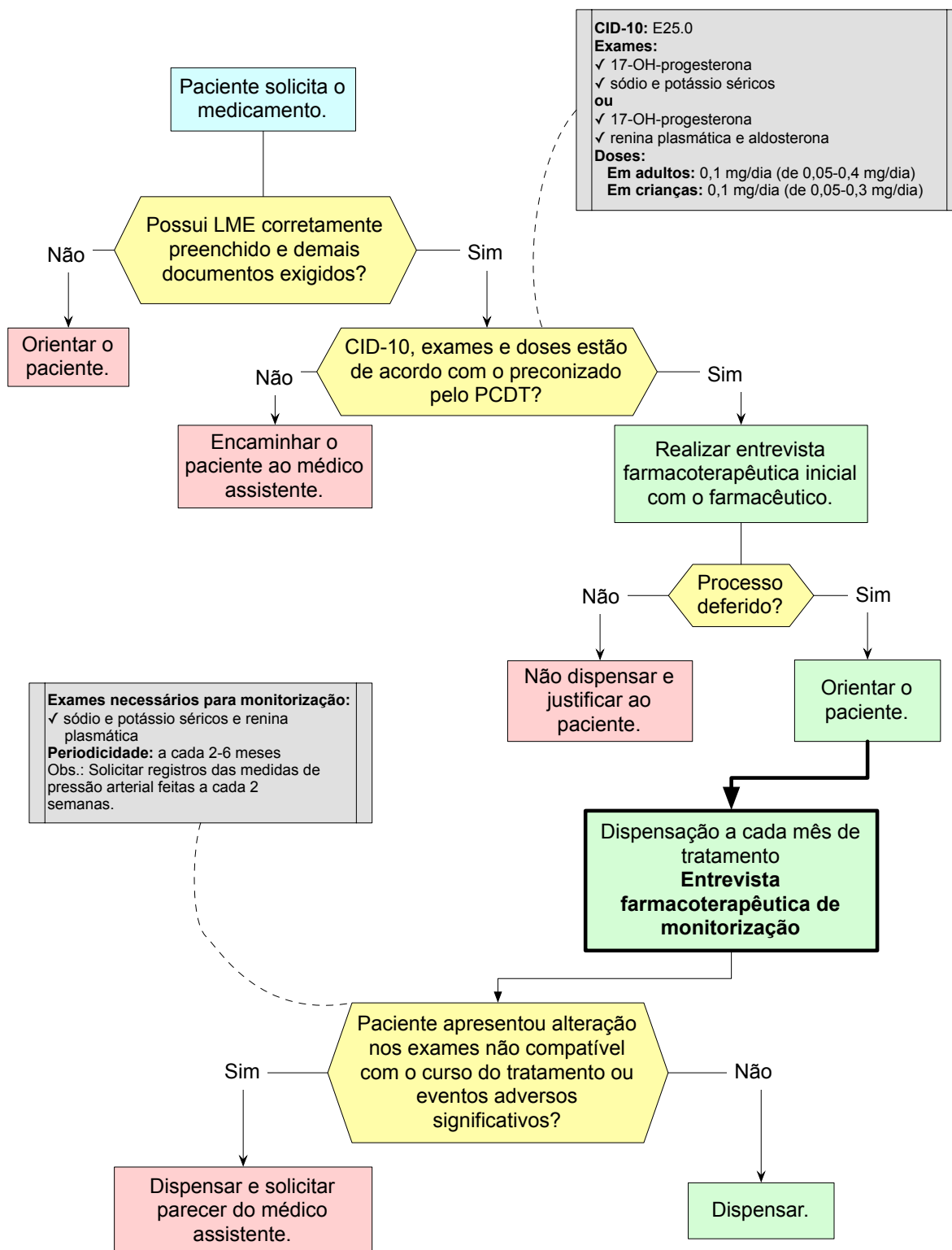
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Hiperplasia Adrenal Congênita



Fluxograma de Dispensação de Fludrocortisona Hiperplasia Adrenal Congênita



Ficha Farmacoterapêutica

Hiperplasia Adrenal Congênita

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Já internou por crise de insuficiência adrenal?

☐ não ☐ sim → Quantas vezes? Quando? _____

2.2 Está grávida?

☐ não

☐ sim → Preferir tratamento com prednisona, prednisolona ou hidrocortisona, com doses um pouco mais elevadas de glicocorticoides (cerca de 7,5 mg/dia de prednisona ou prednisolona); se prescrição de dexametasona ou fludrocortisona, reavaliar a solicitação.

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

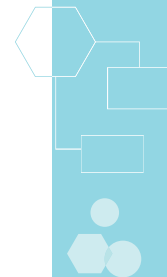
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais para Fludrocortisona

	Inicial	2º mês	4º mês	6º mês	8º mês	10º mês	12º mês
Data prevista*							
Data							
Renina plasmática							
Sódio sérico							
Potássio sérico							

* A periodicidade dos exames pode variar de 2-6 meses.



- 3.1 Encontram-se os níveis de sódio (135-145 mEq/l) e potássio (3,5-5,5 mEq/l) dentro da normalidade?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
 sim → Dispensar
- 3.2 Há supressão de renina ou hipertensão?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (revisar a dose de fludrocortisona, pois pode indicar excesso de mineralocorticoide)

Exames Laboratoriais para Glicocorticoides*

	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês	16º mês	20º mês
Data prevista**							
Data							
17-OH-progesterona							
Androstenediona							
Testosterona							

* Medicamentos não dispensados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica; entretanto, por constituírem tratamento associado a fludrocortisona, podem ser solicitados os exames a fim de complementar o acompanhamento farmacoterapêutico.

** A periodicidade até o 1º ano da vida será a cada 3 meses; após, a cada 4-6 meses.

- 3.3 Encontram-se o 17-OH-progesterona entre 4-12 ng/ml e a androstenediona e a testosterona total em valores pouco acima do limite superior do valor de referência?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
 sim → Dispensar
- 3.4 Apresentou raio X anual de mãos e punhos?
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (orientar sobre a necessidade do exame para estimativa da idade óssea)
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (se crescimento anormal)
- 3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.6
- 3.6 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

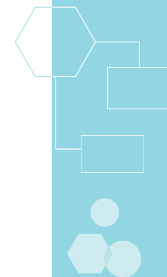
Principais reações adversas já relatadas:

Fludrocortisona: náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, falta de ar

Glicocorticoides: fragilidade capilar, presença de giba (corcunda), estrias violáceas, fácies de lua cheia, fraqueza muscular proximal, hipertensão

***Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

• **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Fludrocortisona

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA**.

1 DOENÇA

- A doença ocorre quando a glândula adrenal não consegue produzir cortisol, aldosterona e andrógenos de forma adequada.
- É um defeito genético na produção de enzimas que produzem esses hormônios.
- Os sintomas da doença são muito variados, com diferenças de manifestação entre o sexo feminino e o masculino. A doença pode aparecer ao nascimento ou no decorrer da vida. Em alguns casos quase não há sintomas; em outros, há um desenvolvimento acelerado e masculinizado.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da doença e a qualidade de vida e reduz as complicações.
- O crescimento não é alcançado completamente, porém ocorre melhora na altura final atingida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos sem mastigar, com ajuda de um líquido. Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

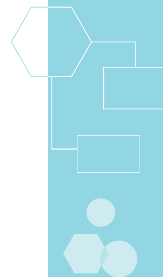
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Todo paciente deve ter consigo identificação (pulseira, corrente ou cartão) que informe a condição de saúde e contenha instruções de medidas a serem tomadas. Isto é importante para o caso de necessidade de atendimento médico emergencial.
- Recomenda-se que pacientes e familiares com a doença procurem aconselhamento genético.

7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.



8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: sódio e potássio séricos e renina plasmática a cada 2-6 meses, conforme orientação médica

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Hiperprolactinemia

Portaria SAS/MS nº 208, de 23 de abril de 2010. (Retificada em 26.05.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados do Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed foi utilizada a estratégia *“Hyperprolactinemia”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh]*, sem limite de data, restrita para estudos em humanos e estudos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico randomizado e metanálise. Esta busca resultou em 64 artigos, tendo sido revisados e selecionados aqueles sobre tratamento da hiperprolactinemia, com grupo controle e desfechos clínicos relevantes.

Na base de dados Embase foi repetida a mesma busca acima, mas não foram identificados estudos relevantes que não houvessem sido encontrados na busca do Medline/Pubmed. Na biblioteca Cochrane, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema. Também foram consultados livros-textos de Endocrinologia, artigos conhecidos pelo autor e o site UpToDate, versão 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

2 INTRODUÇÃO

Prolactina é um hormônio produzido pelas células lactotróficas da hipófise anterior e tem como principal função a indução e manutenção da lactação. É regulada pelo hipotálamo, que exerce influência inibitória por meio da liberação da dopamina, cuja ação se faz predominantemente nos receptores D2 dos lactotrofos.

Hiperprolactinemia, uma alteração frequente na prática médica, é responsável por amenorreia secundária em 20%-25% dos casos¹. As causas desta anormalidade podem ser classificadas em fisiológicas, farmacológicas e patológicas.

As causas fisiológicas mais importantes são gravidez e amamentação. Hiperprolactinemia pode ser causada por neurolépticos (fenotiazinas, butirofenonas, risperidona, sulpirida), antidepressivos tricíclicos (amitriptilina, clomipramina), inibidores da monoaminoxidase, alguns anti-hipertensivos (verapamil, reserpina, metildopa), medicamentos de ação gastrointestinal (domperidona, metoclopramina) e, mais raramente, por inibidores seletivos da recaptação da serotonina e contraceptivos orais, entre outros (Tabela 1)^{2,3}. Dentre as causas patológicas, prolactinomas, adenomas da hipófise que expressam e secretam prolactina em diversos graus, são as mais importantes. Geralmente se classificam de acordo com o tamanho: microadenomas (com < 10 mm de diâmetro) ou macroadenomas (≥ 10 mm). Em mulheres, mais de 90% dos prolactinomas são tumores intrasselares, pequenos, que raramente aumentam de tamanho; porém, em homens e crianças, são macroadenomas³, em sua grande maioria.

Hiperprolactinemia é encontrada em cerca de 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário⁴ e em 30% dos casos de síndrome dos ovários policísticos (SOP)^{3,5}. Pode também ser uma manifestação ocasional da doença de Addison e um achado comum em pacientes com cirrose hepática ou insuficiência renal.

A denominação hiperprolactinemia idiopática tem sido reservada para pacientes sem uma causa óbvia para o distúrbio hormonal. Na maioria das vezes, trata-se, provavelmente, de microadenomas muito pequenos que não foram visualizados por ressonância magnética (RM)⁶. Em pacientes assintomáticos, deve-se antes investigar macroprolactinemia.

As manifestações clínicas podem decorrer da ação direta da prolactina no tecido mamário, do

Consultores: Vania dos Santos Nunes, César Luiz Boguszewski, Célia Regina Nogueira, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

hipogonadismo ou do efeito massa nas hiperprolactinemias tumorais⁷. Na primeira, tem-se galactorreia, sinal clínico característico da hiperprolactinemia, exceto em casos de hipoestrogenismo associado. A hiperprolactinemia interrompe a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina, inibe a liberação dos hormônios luteinizante e foliculoestimulante e reduz diretamente a esteroidogênese gonadal. De maneira geral, estas alterações provocam amenorreia nas mulheres e, nos homens, impotência e disfunção erétil, infertilidade e diminuição da libido; a longo prazo, podem ocasionar diminuição da densidade mineral óssea em ambos os sexos. Nos prolactinomas, principalmente em tumores grandes, a compressão de outras células hipofisárias ou do tronco hipotálamo-hipofisário pode causar hipopituitarismo. Manifestações neurológicas e oftalmológicas são também comuns, representadas principalmente por cefaleia e alterações nos campos visuais.

Tabela 1 - Principais Medicamentos Capazes de Causar Hiperprolactinemia

Neurolépticos
Fenotiazinas
Butirofenonas
Tioxantenos
Neurolépticos atípicos
Risperidona
Molindona
Antidepressivos
Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos
Inibidores da monoaminoxidase
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
Opioides e cocaína
Anti-hipertensivos
Verapamil
Metildopa
Reserpina
Medicamentos gastrointestinais
Metoclopramina
Domperidona
Antagonistas dos receptores H2 de histamina
Estrógenos

Adaptado de Molitch, 2005²

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E22.1 Hiperprolactinemia

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Hiperprolactinemia deve ser investigada em mulheres frente à ocorrência de distúrbios menstruais, particularmente oligomenorreia e amenorreia, galactorreia ou infertilidade e em homens em razão de sintomas de hipogonadismo, diminuição da libido, disfunção erétil e infertilidade. Esta hipótese diagnóstica deve também ser considerada para qualquer paciente com sinais e sintomas decorrentes de efeito massa na região selar, como anormalidades de campos visuais e hipopituitarismo associado.

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante a avaliação de um paciente com sintomas ou sinais clínicos e/ou com exames laboratoriais

de hiperprolactinemia, é fundamental que causas fisiológicas e medicamentosas sejam afastadas por meio de cuidadosa história clínica, adequado exame físico e teste de gravidez quando necessário. Hiperprolactinemia laboratorial em pacientes assintomáticos deve levar à investigação de macroprolactinemia. Além disto, deve-se dosar o TSH e proceder a exames bioquímicos de função renal e hepática, para que sejam afastados, respectivamente, hipotireoidismo primário, insuficiência renal e insuficiência hepática^{3,6}. Em pacientes com macroadenomas hipofisários associados a hiperprolactinemia, o diagnóstico diferencial se impõe entre macroprolactinoma e pseudoprolactinomas (lesões selares ou perisselares que provocam aumento da prolactina sérica por compressão da haste hipofisária, e não por produção aumentada de prolactina).

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Por muitos anos a prolactina foi mensurada por radioimunoensaio, mas atualmente este método tem sido substituído pelos ensaios de quimioluminescência e imunorradiométrico. Para os ensaios mais comumente utilizados, os níveis séricos normais de prolactina geralmente são inferiores a 20 ng/ml em homens e a 25 ng/ml em mulheres^{3,6}. Outros ensaios podem padronizar valores diferentes como normais, razão pela qual o resultado deve ser interpretado de acordo com o método de dosagem utilizado.

Geralmente os níveis da hiperprolactinemia têm relação com sua etiologia: níveis até 100 ng/ml estão mais associados a medicamentos psicoativos, estrógenos, causa idiopática e microprolactinomas; níveis acima de 200 ng/ml estão associados aos prolactinomas, sendo que os macroprolactinomas na maioria das vezes apresentam valores acima de 250 ng/ml³.

Para a determinação inicial de hiperprolactinemia, o ideal é que a coleta de sangue seja realizada pelo menos 1 hora após a alimentação e o despertar, devendo-se também evitar o estresse excessivo da venopunção^{3,6}. Na maioria das vezes, uma única medida sérica da prolactina é adequada para fazer o diagnóstico de hiperprolactinemia em associação com dados clínicos e radiográficos, mas um resultado pouco elevado (20-60 ng/ml) deve ser confirmado, especialmente quando não há correlação clínica com a hiperprolactinemia laboratorial.

4.4 DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Uma vez confirmada a hiperprolactinemia e afastadas as causas secundárias anteriormente citadas, o paciente deve então ser submetido a RM de hipófise para a pesquisa do prolactinoma. Tomografia computadorizada (TC) é menos efetiva do que RM para a identificação dos tumores, principalmente dos microprolactinomas, mas pode ser útil na impossibilidade ou contra-indicação da realização de RM, particularmente na suspeita de macroprolactinomas³. Por outro lado, RM de hipófise normal não exclui a presença de um microprolactinoma, pois muitas destas lesões, por suas reduzidas dimensões, são imperceptíveis ao exame.

Existem duas armadilhas na investigação da hiperprolactinemia: a presença da macroprolactina e o chamado efeito gancho⁸. A primeira resulta de uma ligação anômala da prolactina a imunoglobulinas circulantes, formando um complexo de alto peso molecular. Tal ligação reduz a atividade biológica da prolactina, significando que os indivíduos com macroprolactinemia têm elevadas concentrações da prolactina no soro, mas geralmente são assintomáticos⁹. Por isto, o diagnóstico deve ser considerado principalmente nos indivíduos com queixas não relacionadas à hiperprolactinemia, detectada por acaso em exame laboratorial. A pesquisa da macroprolactinemia é realizada pelo teste de precipitação, que se baseia na insolubilização das imunoglobulinas após exposição a concentrações definidas de polietilenoglicol (PEG). Após o procedimento, recuperações < 30% da prolactina estabelecem diagnóstico de macroprolactinemia, enquanto recuperações > 65% afastam o diagnóstico. Valores intermediários de recuperação (entre 30%-65%) não permitem um diagnóstico preciso e, nestes casos, é necessário solicitar cromatografia líquida em coluna de filtração por gel para a definição do problema^{10,11}. O efeito gancho caracteriza-se pela leitura de valores falsamente baixos de prolactina em casos de macroprolactinomas que secretam grande quantidade de hormônio. Deve ser suspeitado em indivíduos com macroadenomas hipofisários e valores normais ou não muito elevados de prolactina (até 200 ng/ml). Para excluí-lo, deve-se solicitar dosagem da prolactina diluída⁸. O diagnóstico diferencial



se faz com os chamados pseudoprolactinomas – lesões selares e perisselares que provocam hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária, e não por produção excessiva de prolactina pela lesão. Nestes últimos, a prolactina diluída não mostrará valores elevados, enquanto nos macroprolactinomas com efeito gancho na dosagem de prolactina a diluição da amostra indicará valores extremamente altos de prolactina sérica.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem dois dos critérios abaixo, sendo o primeiro obrigatório:

- níveis elevados de prolactina (> 20 ng/ml em homens e > 30 ng/ml em mulheres);
- TC ou RM de hipófise demonstrando macroprolactinoma;
- RM de hipófise demonstrando microprolactinoma associado a clínica de hiperprolactinemia e/ou hipogonadismo;
- exame de RM de hipófise normal, mas associado a clínica de hiperprolactinemia e/ou hipogonadismo.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

- hipotireoidismo primário como causa da hiperprolactinemia;
- hiperprolactinemia secundária a medicamento;
- gravidez como causa da hiperprolactinemia;
- macroprolactinemia positiva (taxa de recuperação $< 30\%$ ao teste PEG);
- insuficiências renal e hepática;
- hipersensibilidade aos medicamentos;
- hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária (pseudoprolactinomas).

7 CASOS ESPECIAIS

Para pacientes com hiperprolactinemia induzida por medicamento, o tratamento primário consiste em suspendê-lo ou substituí-lo por outro fármaco alternativo. Quando se tratar de neurolépticos, deve-se discutir com o psiquiatra a possibilidade da troca por um antipsicótico que não cause esta alteração hormonal, ou o faça com menor intensidade². O mesmo se aplica para pacientes em uso de antidepressivos. O tratamento com agonista dopaminérgico não é, a princípio, recomendado, e seu uso deve se limitar a casos bem específicos, quando não há alternativas terapêuticas, sempre de comum acordo e acompanhamento com o psiquiatra. Para pacientes sintomáticos, em que o medicamento não pode ser suspenso, uma alternativa a ser considerada é a reposição de estrógeno/testosterona ou, ainda, o uso do bifosfonado se houver osteoporose^{2,3}.

8 TRATAMENTO

O objetivo primário do tratamento de pacientes com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática é restaurar a função gonadal e sexual por meio da normalização da prolactina. Mas, no caso dos macroprolactinomas, além do controle hormonal, a redução e o controle tumoral são fundamentais. Sendo assim, todos os pacientes com macroadenoma necessitarão de tratamento. Nos demais casos, terão indicação apenas indivíduos com sintomatologia decorrente da hiperprolactinemia, tais como infertilidade, galactorreia relevante, alterações no desenvolvimento puberal ou hipogonadismo de longa data. Ocasionalmente, mulheres com hiperprolactinemia leve, ciclos menstruais regulares e desejo de engravidar necessitarão também do tratamento³.

A não introdução do agonista dopaminérgico pode ser uma opção para pacientes com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática assintomáticos, ou ainda para mulheres com menstruação regular, com galactorreia leve e prole constituída, bem como para mulheres após a menopausa e apenas com galactorreia leve. No entanto, tais pacientes devem ser acompanhados com mensurações frequentes de prolactina, a fim de se detectar precocemente o aumento de algum tumor preexistente³.

8.1 OPÇÕES FARMACOLÓGICAS

Os agonistas dopaminérgicos constituem a primeira opção de tratamento. Estes fármacos normalizam os níveis de prolactina, restauram a função gonadal e reduzem significativamente o volume tumoral dos prolactinomas

na maioria dos pacientes³. Todos os agonistas dopaminérgicos são eficazes, mas bromocriptina e cabergolina são os mais usados.

FÁRMACOS

- Bromocriptina: comprimidos ou cápsulas de liberação retardada de 2,5mg, 5,0mg
- Cabergolina: comprimidos de 0,5mg

Bromocriptina vem sendo utilizada há mais de 25 anos no tratamento da hiperprolactinemia, apresentando taxas de 48%-72% de normalização da prolactina¹²⁻¹⁷ e de aproximadamente 70% na redução dos macroprolactinomas¹⁸⁻²⁰. Devido a sua meia-vida curta, ela é tomada 2-3 vezes por dia, com doses que variam de 2,5-15 mg, na maioria das vezes não se ultrapassando 7,5 mg/dia. Os efeitos colaterais mais comuns que acometem de 20%-78% dos usuários^{13,15,17,21} são náuseas, vômitos, cefaleia, tontura e hipotensão postural.

Cabergolina, um agonista específico do receptor D2 da dopamina, possui meia-vida longa e em geral é administrada semanalmente, na dose de 1-2 mg, mas, em algumas situações, doses acima de 3 mg/semana são necessárias. As taxas de normalização da prolactina e de redução tumoral variam de 76,5%-93% e de 67%-92% respectivamente^{12,13,15,17,20-22}, e os efeitos colaterais são similares aos observados com bromocriptina. Cabergolina e bromocriptina são considerados medicamentos de primeira escolha no tratamento para hiperprolactinemia idiopática e tumoral, tanto em caso de microprolactinoma como de macroprolactinoma. Bromocriptina deve ser a primeira escolha para mulheres hiperprolactinêmicas com infertilidade e desejo de engravidar, pela maior segurança e experiência com o uso do medicamento em gestantes.

Devido aos efeitos adversos já mencionados²⁵, recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentá-las gradativamente:

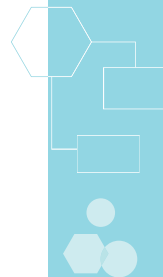
- bromocriptina – iniciar com 1,25 mg, por via oral, após o jantar ou à hora de dormir, durante 1 semana; aumentar então para 1,25 mg, 2 vezes por dia (após o café da manhã e após o jantar ou à hora de dormir). Incrementos de dose de 2,5 mg podem ser realizados a cada 3-7 dias conforme a necessidade;
- cabergolina – iniciar com 0,25 mg, por via oral, 2 vezes por semana, ou 0,5 mg, 1 vez por semana; incrementos de 0,25 mg-1 mg, 2 vezes por semana, podem ser realizados, com intervalo de no mínimo 4 semanas conforme a necessidade.

8.2 CIRURGIA E RADIOTERAPIA

Embora em alguns centros com neurocirurgiões experientes a taxa de cura cirúrgica dos microprolactinomas e macroadenomas pequenos situe-se em torno de 75%, o agonista dopaminérgico é o tratamento de escolha³. Nos macroprolactinomas maiores e mais invasivos, o tratamento medicamentoso³ deve ser sempre a primeira opção, uma vez que a cirurgia não é isenta de complicações e as taxas de cura são muito baixas.

Até 10% dos pacientes com macroprolactinoma podem requerer cirurgia, caso não ocorra resposta aos agonistas dopaminérgicos ou, ainda, se o *deficit* visual não melhorar com o tratamento medicamentoso. Nestes casos, a retirada parcial da massa tumoral pode também proporcionar melhor resposta ao tratamento com agonista dopaminérgico. Outras possíveis indicações para o tratamento cirúrgico incluem macroprolactinomas císticos que causem sintomas neurológicos, apoplexia com *deficit* neurológico e intolerância aos agonistas dopaminérgicos³.

A radioterapia externa raramente é indicada em caso de prolactinoma, principalmente por sua baixa eficácia e por seus efeitos adversos relevantes, como hipopituitarismo, danos ao nervo óptico, disfunção neurológica e risco aumentado de acidente vascular cerebral e neoplasias secundárias³. Ela é reservada apenas a pacientes com tumores agressivos ou prolactinomas malignos, não responsivos aos agonistas dopaminérgicos e à cirurgia.



9 MONITORIZAÇÃO

9.1 HIPERPROLACTINEMIA IDIOPÁTICA OU MICROPROLACTINOMA

O objetivo principal do tratamento de pacientes com hiperprolactinemia idiopática ou microprolactinoma é restaurar a função gonadal e a fertilidade³. Em 90%-95% dos casos de microprolactinoma não há progressão no tamanho do tumor, de maneira que a redução do tumor não é uma meta do tratamento, embora isso possa ocorrer na maioria dos casos.

Uma vez normalizados seus níveis, a prolactina pode ser mensurada anualmente³. Caso os níveis não se normalizem, deve-se aumentar a dose do agonista dopaminérgico prescrito e, na ausência de resposta, substituí-lo por outro agonista dopaminérgico. É importante ressaltar que o agonista dopaminérgico pode restaurar a função gonadal na vigência de níveis ainda altos de prolactina; nestes casos a resposta clínica deve ser superior aos níveis de prolactina para o seguimento e ajuste de dose do medicamento³.

Ainda não há sinais preditivos para avaliar se a suspensão do agonista dopaminérgico nestes pacientes será segura. Contudo, alguns recentes estudos têm indicado que a retirada dos fármacos pode ser segura em pacientes com longo tempo de normalização dos níveis de prolactina e sem evidência de tumor por RM²⁶⁻²⁸. Uma vez suspenso o agonista dopaminérgico, a hiperprolactinemia pode recidivar, mas geralmente sem novo crescimento tumoral. A possibilidade de crescimento parece ser maior se a duração do tratamento antes da retirada do medicamento for inferior a 12 meses; por isso o tempo mínimo de tratamento com agonista dopaminérgico recomendado²⁹ é de pelo menos 1 ano³, o que representa um intervalo aceitável para manter o medicamento uma vez tendo sido regularizado o quadro clínico. Entretanto, estes pacientes devem ser acompanhados cuidadosamente para avaliação de recidiva da alteração hormonal.

9.2 MACROPROLACTINOMA

No grupo de pacientes com macroprolactinoma, o tratamento visa, além da normalização dos níveis de prolactina, a redução tumoral. Deve ser iniciado com baixas doses do agonista dopaminérgico e previsão de aumento gradativo. A redução tumoral pode ser vista em 1-2 semanas, mas para alguns pacientes a resposta pode ser mais tardia. Tem-se observado também que, junto com a redução tumoral, há melhora do *deficit* visual, recuperação do hipopituitarismo e restauração do ciclo ovulatório em 90% das mulheres na pré-menopausa³⁰. Recomenda-se, então, monitorar a prolactina e repetir a RM de hipófise 2-3 meses após introduzido o medicamento, e repeti-la periodicamente de acordo com a evolução do paciente³. Tendo sido normalizados os níveis de prolactina por pelo menos 2 anos e o tumor reduzido em mais de 50% do tamanho inicial, a dose do agonista dopaminérgico pode ser diminuída gradativamente até a menor dose de cada classe, pois, nesse estágio, baixas doses são capazes de manter estáveis os níveis de prolactina e o tamanho tumoral³. Se o paciente apresentar níveis normais após 3 anos de uso do agonista dopaminérgico, associado a marcante redução tumoral, pode-se tentar a suspensão do fármaco³. No entanto, pela possibilidade de recorrência da hiperprolactinemia e do crescimento da lesão, é mandatório o acompanhamento periódico destes pacientes.

9.3 USO DOS AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS NA GESTAÇÃO

Há uma ampla experiência com mulheres que ficaram grávidas na vigência do uso da bromocriptina e que a mantiveram durante a gestação. A incidência de abortos, malformações congênitas e gravidez ectópica neste grupo de pacientes não é maior do que a encontrada na população geral^{31,32}.

Resultados similares também têm sido reportados em pacientes que fizeram uso de cabergolina antes e durante a gestação³³⁻³⁷. Estudos mais recentes têm confirmado que o emprego do fármaco durante e após a gestação não aumentou a incidência de abortos e malformações congênitas, sugerindo ser seu uso também seguro durante este período³⁸⁻⁴⁰. Mas, como a segurança da bromocriptina já foi observada em mais de 6.000 mulheres que engravidaram e como com a cabergolina essa experiência é menor, tem-se preconizado o uso da primeira nas pacientes hiperprolactinêmicas que desejam engravidar.

A recomendação é que todas as grávidas, independentemente do agonista dopaminérgico, sejam expostas ao menor tempo de uso, principalmente no primeiro trimestre da gestação. Para mulheres com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática, há uma concordância geral de que os fármacos sejam suspensos quando confirmada a gravidez³. Quanto aos macroprolactinomas, ainda não há consenso sobre a melhor maneira de acompanhá-los durante a gestação. Alguns recomendam manter o tratamento nos tumores com maior chance

de crescimento; outros orientam suspender o medicamento e monitorar cuidadosamente a paciente. O preconizado para tais casos é que a conduta deve ser individualizada e com avaliação frequente no que se refere aos sinais e sintomas de expansão tumoral, tais como cefaleia ou defeito de campo visual³.

9.4 CABERGOLINA E VALVOPATIA CARDÍACA

Recentemente o uso de altas doses de cabergolina (> 3 mg/dia ou > 20 mg/semana), particularmente doses cumulativas > 4.000 mg, foi associado com valvopatias cardíacas em doentes de Parkinson^{41,42}. As doses usadas no prolactinoma são muito inferiores a essa, geralmente não ultrapassando 3,5 mg por semana. Uma pesquisa associou o uso prolongado de diversos agonistas dopaminérgicos para prolactinoma com o aumento da prevalência de calcificação valvar aórtica e regurgitação tricúspide leve, mas sem doença clínica⁴³. Em outro estudo observacional mais recente, também com portadores de prolactinoma, não se evidenciou associação da cabergolina com estreitamento ou regurgitação valvar⁴⁴. A conclusão é que novos estudos serão necessários para confirmar se a associação existe com as doses utilizadas na hiperprolactinemia. Por enquanto, recomenda-se que os pacientes sejam observados quanto a manifestações de doenças cardíacas valvares e, principalmente para os pacientes que recebem doses altas de cabergolina (> 3 mg/semana), deve-se realizar ecocardiografia transtorácica antes de iniciar o tratamento e durante o seguimento.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brue T, Delemer B; French Society of Endocrinology (SFE) work group on the consensus on hyperprolactinemia. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: expert consensus - French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(1):58-64. Epub 2007 Feb 20.
2. Molitch ME. Medication-induced hyperprolactinemia. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1050-7.
3. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):265-73.
4. Notsu K, Ito Y, Furuya H, Ohguni S, Kato Y. Incidence of hyperprolactinemia in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Endocr J*. 1997;44(1):89-94.
5. Abram F, Linke F, Kalfon A, Tchovelidze C, Chelbi N, Arvis G. [Erectile dysfunction secondary to hyperprolactinemia. Apropos of 13 cases]. *Prog Urol*. 1998;8(4):537-41. French.
6. Chahal J, Schlechte J. Hyperprolactinemia. *Pituitary*. 2008;11(2):141-6.
7. Serri O, Chik CL, Ur E, Ezzat S. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *CMAJ*. 2003;169(6):575-81.
8. Vilar L, Naves LA, Gadelha M. [Pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(4):347-57.
9. Glezer A, Soares CR, Vieira JG, Giannella-Neto D, Ribela MT, Goffin V, et al. Human macroprolactin displays low biological activity via its homologous receptor in a new sensitive bioassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):1048-55. Epub 2005 Dec 29.
10. Vieira JG, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem*. 1998;44(8 Pt 1): 1758-9.
11. de Soárez PC, Souza SC, Vieira JG, Ferraz MB. The effect of identifying macroprolactinemia on health-care utilization and costs in patients with elevated serum prolactin levels. *Value Health*. 2009;12(6):930-4.
12. Sabuncu T, Arikian E, Tasan E, Hatemi H. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on



- prolactin levels in hyperprolactinemic patients. *Intern Med*. 2001;40(9):857-61.
13. Pascal-Vigneron V, Weryha G, Bosc M, Leclerc J. [Hyperprolactinemic amenorrhea: treatment with cabergoline versus bromocriptine. Results of a national multicenter randomized double-blind study]. *Presse Med*. 1995;24(16):753-7. French.
14. Berinder K, Stackenäs I, Akre O, Hirschberg AL, Hulting AL. Hyperprolactinaemia in 271 women: up to three decades of clinical follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(4):450-5.
15. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(5):436-44.
16. Touraine P, Plu-Bureau G, Beji C, Mauvais-Jarvis P, Kuttann F. Long-term follow-up of 246 hyperprolactinemic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(2):162-8.
17. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(14):904-9.
18. Molitch ME, Elton RL, Blackwell RE, Caldwell B, Chang RJ, Jaffe R, et al. Bromocriptine as primary therapy for prolactin-secreting macroadenomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60(4):698-705.
19. Colao A, Di Sarno A, Guerra E, De Leo M, Mentone A, Lombardi G. Drug insight: Cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia in men and women. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(4):200-10.
20. Colao A, Pivonello R, Di Somma C, Savastano S, Grasso LF, Lombardi G. Medical therapy of pituitary adenomas: effects on tumor shrinkage. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(2):111-23.
21. Bolko P, Jaskula M, Wasko R, Wolun M, Sowinski J. The assessment of cabergoline efficacy and tolerability in patients with pituitary prolactinoma type. *Pol Arch Med Wewn*. 2003;109(5):489-95.
22. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, et al. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5256-61.
23. Al-Husaynei AJM, Mahmood IH, Al-Jubori ZS. Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *MEFSJ*. 2008;13(1):33-8.
24. De Rosa M, Colao A, Di Sarno A, Ferone D, Landi ML, Zarrilli S, et al. Cabergoline treatment rapidly improves gonadal function in hyperprolactinemic males: a comparison with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(3):286-93.
25. Serri O. Progress in the management of hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 1994;331(14):942-4.
26. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med*. 2003;349(21):2023-33.
27. Passos VQ, Souza JJ, Musolino NR, Bronstein MD. Long-term follow-up of prolactinomas: normoprolactinemia after bromocriptine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3578-82.
28. Johnston DG, Hall K, Kendall-Taylor P, Patrick D, Watson M, Cook DB. Effect of dopamine agonist withdrawal after long-term therapy in prolactinomas. Studies with high-definition computerised tomography. *Lancet*. 1984;2(8396):187-92.
29. Popovic V, Simic M, Ilic L, Micic D, Damjanovic S, Djurovic M, et al. Growth hormone secretion elicited by GHRH, GHRP-6 or GHRH plus GHRP-6 in patients with microprolactinoma and macroprolactinoma before and after bromocriptine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(1):103-8.
30. Doknic M, Pekic S, Zarkovic M, Medic-Stojanoska M, Dieguez C, Casanueva F, et al. Dopaminergic tone and obesity: an insight from prolactinomas treated with bromocriptine. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(1):77-84.
31. Konopka P, Raymond JP, Merceron RE, Seneze J. Continuous administration of bromocriptine in the prevention of neurological complications in pregnant women with prolactinomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;146(8):935-8.
32. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klin Wochenschr*. 1987;65(17):823-7.
33. Ciccarelli E, Grottoli S, Razzore P, Gaia D, Bertagna A, Cirillo S, et al. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivative, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(9):547-51.
34. Jones J, Bashir T, Olney J, Wheatley T. Cabergoline treatment for a large macroprolactinoma throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 1997;17(4):375-6.
35. Liu C, Tyrrell JB. Successful treatment of a large macroprolactinoma with cabergoline during pregnancy. *Pituitary*. 2001;4(3):179-85.
36. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol*. 2002;16(6):791-3.

37. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reprod Toxicol*. 1996;10(4):333-7.
38. Colao A, Abs R, Bárcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(1):66-71. Epub 2007 Aug 29.
39. Banerjee A, Wynne K, Tan T, Hatfield EC, Martin NM, Williamson C, et al. High dose cabergoline therapy for a resistant macroprolactinoma during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):812-3.
40. Laloi-Michelin M, Ciraru-Vigneron N, Meas T. Cabergoline treatment of pregnant women with macroprolactinomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;99(1):61-2. Epub 2007 Jun 28.
41. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med*. 2007;356(1):29-38.
42. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):39-46.
43. Kars M, Pereira AM, Bax JJ, Romijn JA. Cabergoline and cardiac valve disease in prolactinoma patients: additional studies during long-term treatment are required. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):363-7. Epub 2008 Aug 14.
44. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N, Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(1):104-8.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Bromocriptina e Cabergolina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **bromocriptina** e **cabergolina**, indicadas para o tratamento de **hiperprolactinemia**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que, caso os sintomas sejam decorrentes da hiperprolactinemia, o medicamento que passo receber pode trazer as seguintes melhoras:

- redução e/ou normalização dos níveis de prolactina;
- redução do tumor da hipófise (adenoma), com alívio dos sintomas associados, tais como distúrbios visuais e alterações nos nervos cranianos;
- regularização dos ciclos menstruais;
- melhora do desejo sexual;
- correção da infertilidade;
- reversão e/ou estabilização da perda de massa óssea.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

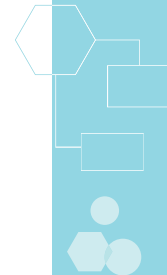
- bromocriptina e cabergolina foram classificadas na gestação como fator de risco B, ou seja, estudos em animais não mostraram anormalidades nos seus descendentes. São necessários mais estudos sobre estes medicamento em seres humanos, porém o risco de qualquer alteração para o bebê é muito improvável;
- efeitos adversos da bromocriptina – náuseas, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, alterações digestivas, secura da boca, perda de apetite e congestão nasal, hipotensão ortostática, alterações dos batimentos cardíacos, inchaço nos pés, queda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, fibrose pleuropulmonar e peritoneal, pressão alta (raramente);
- efeitos adversos da cabergolina – dor de cabeça, tonturas, náuseas, fraqueza, cansaço, hipotensão ortostática, desmaios, sintomas gripais, mal-estar, inchaço nos olhos e nas pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, vertigem, depressão, sonolência, ansiedade, insônia, dificuldade de concentração, nervosismo, espinhas, coceiras, dor no peito, distúrbios na menstruação, prisão de ventre, dores abdominais, azia, dor de estômago, vômitos, boca seca, diarreia, gases, irritação na garganta, dor de dente, perda de apetite, dores no corpo, alteração da visão;
- por interferirem na lactação, seu uso durante a amamentação deverá ser feito de acordo com a avaliação risco-benefício;
- a descontinuação do tratamento sem a autorização médica poderá ocasionar recrescimento do tumor (adenoma) e recidiva da hiperprolactinemia e dos sintomas iniciais;
- contraindicado em caso de hipersensibilidade;
- o risco dos efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a) inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ☐ bromocriptina
☐ cabergolina

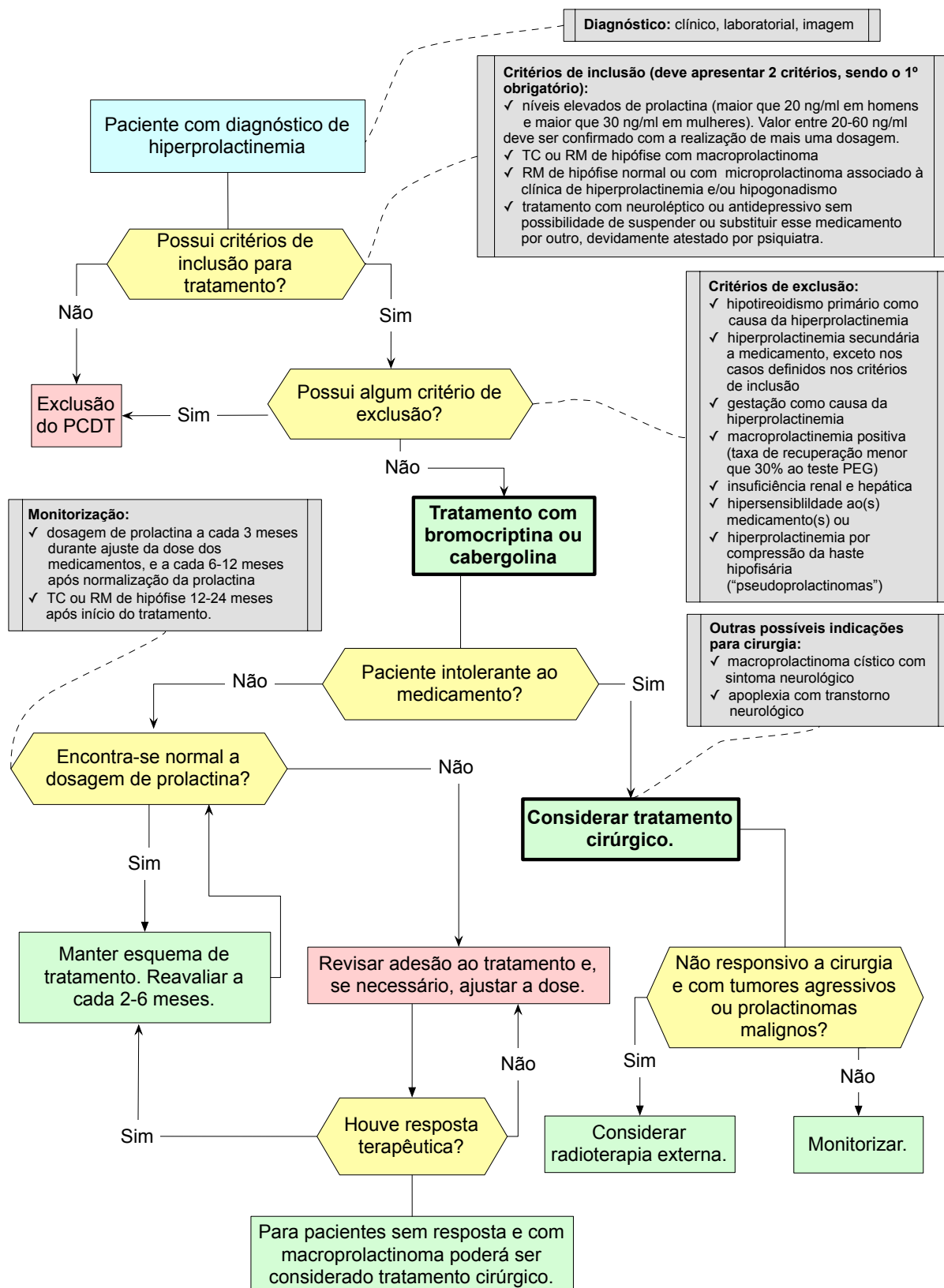


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
 Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
 Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

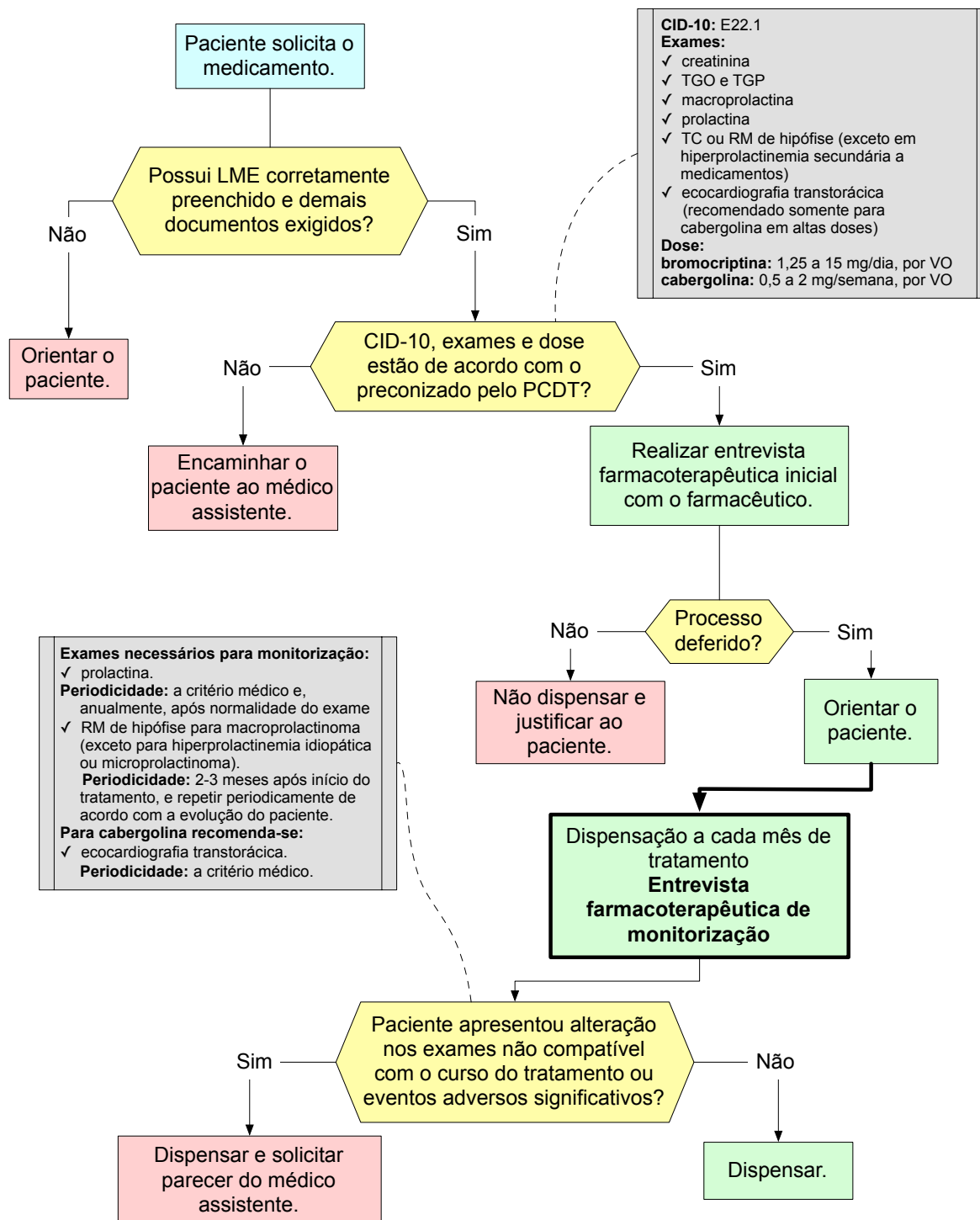
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Hiperprolactinemia



Fluxograma de Dispensação de Cabergolina e Bromocriptina Hiperprolactinemia



Ficha Farmacoterapêutica

Hiperprolactinemia

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa da hiperprolactinemia?

- ☐ Medicamentos. Qual? _____ → critério de exclusão para uso dos medicamentos
☐ Prolactinomas → macroprolactinemia positiva (taxa de recuperação < 30% ao teste PEG) → critério de exclusão para uso dos medicamentos
☐ Hipotireoidismo primário → critério de exclusão para uso dos medicamentos
☐ Síndrome dos ovários policísticos
☐ Doença de Addison
☐ Cirrose hepática → critério de exclusão para uso dos medicamentos
☐ Insuficiência renal → critério de exclusão para uso dos medicamentos
☐ Idiopática

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
☐ sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

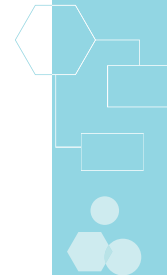
2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro do Exame de Prolactina

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	12º mês
Previsão de data								
Data								
Prolactina								



- 3.1 Houve normalização dos níveis de prolactina?
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (deve-se aumentar a dose do agonista dopaminérgico prescrito)
Obs.: Pode haver restauração da função gonadal na vigência dos níveis ainda altos de prolactina; nestes casos, a resposta clínica deve ser superior aos níveis de prolactina para o seguimento e ajuste de dose do medicamento.
sim → Dispensar
- 3.2 Após aumento da dose para o nível máximo recomendado para o medicamento, houve normalização dos níveis de prolactina?
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (deve-se substituir por outro agonista dopaminérgico)
sim → Dispensar
- 3.3 Realizou RM de hipófise após 2-3 meses do começo do tratamento (exceto para hiperprolactinemia idiopática ou microprolactinoma)?
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
sim → Dispensar
- 3.4 **Para pacientes em uso de cabergolina:** realizou ecocardiografia transtorácica durante o tratamento?
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
sim → Dispensar
- 3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
não → Dispensar
sim → Passar para a pergunta 3.6
- 3.6 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas:

Bromocriptina – náuseas, vômitos, cefaleia, tontura, fadiga, alterações digestivas, secura da boca, anorexia, congestão nasal, hipotensão ortostática, alterações dos batimentos cardíacos, inchaço dos pés, alopecia, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, fibrose pleuropulmonar e peritoneal, pressão alta

Cabergolina – cefaleia, tonturas, náuseas, fraqueza, cansaço, hipotensão ortostática, desmaios, sintomas gripais, mal estar, inchaço nos olhos e pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, vertigem, depressão, sonolência, ansiedade, insônia, dificuldade de concentração, nervosismo, espinhas, prurido, dor no peito, distúrbios na menstruação, constipação, dores abdominais, azia, dor de estômago, vômitos, boca seca, diarreia, gases, irritação na garganta, dor de dente, anorexia, mialgias, alteração da visão

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♠ Conduta do paciente para resolução do evento apresentado

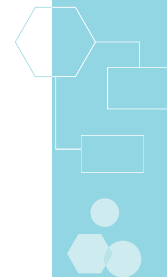


TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Bromocriptina e Cabergolina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **HIPERPROLACTINEMIA**.

1 DOENÇA

- É uma doença causada pela produção excessiva de um hormônio – a prolactina. A principal manifestação clínica da doença é a ocorrência de leite nas mamas.
- A produção anormal de prolactina também leva a alterações menstruais, impotência e problemas de ereção, infertilidade, diminuição do desejo sexual e, a longo prazo, pode ocasionar problemas nos ossos.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora suas manifestações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas/comprimidos de **bromocriptina** com um copo de leite (sem abrir/mastigar) antes de dormir (para prevenir o aparecimento de náuseas).
- Tome os comprimidos de **cabergolina** (sem mastigar), de preferência junto às refeições.
- Procure tomar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido o início do tratamento. Tome exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

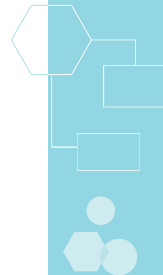
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como:
 - **Bromocriptina** – náuseas, vômitos, dor de cabeça, tonturas, cansaço, secura da boca, perda de apetite, alterações dos batimentos cardíacos, inchaço de pés, queda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, pressão alta;
 - **Cabergolina** – dor de cabeça, tonturas, náuseas, fraqueza, cansaço, desmaios, sintomas gripais, mal-estar, inchaço nos olhos e nas pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, depressão, sonolência, ansiedade, insônia, nervosismo, espinhas, coceiras, dor no peito, prisão de ventre, dores abdominais, azia, vômitos, boca seca, diarreia, gases, perda de apetite, dores no corpo, alteração da visão.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.



8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: dosagens de prolactina até normalização do resultado do exame e, após, a cada ano; RM da hipófise (exceto para hiperprolactinemia idiopática ou microprolactinoma) após 2-3 meses do começo do tratamento e, após, a critério médico

Para cabergolina: ecocardiografia transtorácica com intervalos de realização a critério médico

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver alguma dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Hipoparatiroidismo

Portaria SAS/MS nº 14, de 15 de janeiro de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Da busca realizada na base de dados Medline/Pubmed utilizando-se os termos *Hypoparathyroidism* [Mesh], *Diagnosis* [Mesh] e *Therapeutics* [Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos, resultaram 120 artigos. Da pesquisa na mesma base de dados, utilizando-se a estratégia de busca *Hypoparathyroidism* [Mesh] e restringindo-se para metanálises e ensaios clínicos randomizados, resultaram outros 15 artigos. Todos foram revisados e os identificados como de interesse para a elaboração deste protocolo foram incluídos no texto. A busca foi feita em 23/09/2009, sem limite de data estabelecido.

2 INTRODUÇÃO

Em seres humanos, o metabolismo do cálcio é controlado pelas ações diretas e indiretas do hormônio da paratireoide (PTH) e da vitamina D sobre rins, trato digestivo e ossos¹. O PTH, molécula composta de 84 aminoácidos secretada pelas glândulas paratireoides, é o principal hormônio no controle dos níveis circulantes de cálcio^{1,2}.

O hipoparatiroidismo, diminuição da liberação de PTH pelas paratireoides, manifesta-se através dos sinais e sintomas da hipocalcemia^{1,2}. A causa mais frequente desta alteração é o trauma cirúrgico, em cirurgias de tireoide, paratireoide e neoplasias de cabeça e pescoço, podendo ser, nestes casos, transitório ou definitivo¹. No período pós-operatório de cirurgias de tireoide, o hipoparatiroidismo transitório é cerca de 20 vezes mais frequente do que o definitivo³. Doenças autoimunes das paratireoides são a segunda causa de hipoparatiroidismo, incluindo-se dentre elas a síndrome poliglandular autoimune tipo I, caracterizada pela associação de insuficiência adrenal e candidíase mucocutânea crônica ao hipoparatiroidismo^{4,5}. Outras causas menos frequentes são doenças genéticas⁶, doenças infiltrativas¹, doenças de depósito⁷⁻⁹, lesão por irradiação¹, além de causas idiopáticas¹⁰. O hipoparatiroidismo ainda pode ser decorrente de hipomagnesemia¹¹ ou hipermagnesemia¹², sendo, em tais casos, denominado hipoparatiroidismo funcional, pois é reversível com a correção dos níveis de magnésio da magnesemia¹.

Já o pseudo-hipoparatiroidismo ou resistência tecidual à ação do PTH é uma doença hereditária rara, caracterizada por hipocalcemia e níveis normais ou altos de hormônio da paratireoide^{1,2}. Não existem dados epidemiológicos brasileiros sobre incidência ou prevalência desta doença.

As manifestações clínicas da hipocalcemia aguda incluem espasmos musculares, tetania, parestesias e convulsões¹. O eletrocardiograma pode mostrar alterações da repolarização ventricular e aumento do intervalo QT. O hipoparatiroidismo crônico pode determinar catarata, calcificação em núcleos da base no sistema nervoso central, com consequentes sintomas extrapiramidais e retardo mental.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E20.0 Hipoparatiroidismo idiopático
- E20.1 Pseudo-hipoparatiroidismo
- E20.8 Outro hipoparatiroidismo
- E89.2 Hipoparatiroidismo pós-procedimento

Consultores: José Miguel Dora, Tania Weber Furlanetto, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

As manifestações clínicas são decorrentes da hipocalcemia. Ao exame clínico, o aumento da excitabilidade neuromuscular pode ser avaliado pela presença dos sinais de Trousseau e Chvostek.

O sinal de Trousseau consiste no espasmo carpal, isto é, na flexão do pulso e de articulações metacarpofalangianas, extensão das articulações interfalangianas distais e proximais e adução do polegar e dedos em resposta à compressão do braço por meio de esfigmomanômetro insuflado 20 mmHg acima da pressão sistólica durante 3 minutos. O sinal de Chvostek, menos específico de hipocalcemia, pode ocorrer em 15% das pessoas normocalcêmicas e consiste no desencadeamento de espasmos dos músculos faciais em resposta à percussão do nervo facial na região zigomática.

História de cirurgia cervical ou presença de cicatriz de tireoidectomia no pescoço são indicativos de hipoparatiroidismo pós-cirúrgico¹. Já a presença de insuficiência adrenal ou de candidíase mucocutânea crônica sugere o diagnóstico de síndrome poliglandular autoimune tipo I^{1,4,5,13}.

4.2 LABORATORIAL

A avaliação inicial deve ser feita com dosagem de cálcio total ou iônico. Para a correta interpretação do cálcio total, seu valor deve ser corrigido para a albumina no soro: para cada 1 g/dl de albumina abaixo de 4 g/dl, deve-se adicionar 0,8 mg/dl à medida do cálcio total.

Após identificação de hipocalcemia, dosagens de PTH, fósforo e magnésio no soro e de calciúria em 24 horas devem ser solicitadas⁴. Os achados laboratoriais típicos no paciente com hipoparatiroidismo são PTH baixo ou indetectável (< 15 pg/ml), cálcio baixo (< 8 mg/dl) e fósforo aumentado (> 5,0 mg/dl). Hipomagnesemia¹¹ ou hipermagnesemia¹² podem induzir hipoparatiroidismo funcional, caracterizado por diminuição da secreção e por resistência tecidual à ação do PTH, que se resolve com a correção dos níveis de magnésio.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico laboratorial de hipoparatiroidismo, definido como cálcio total, corrigido para albumina < 8 mg/dl, ou cálcio iônico < 4 mg/dl, associado a PTH sérico < 30 pg/ml¹⁴.

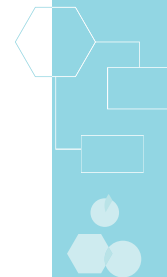
6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com hipoparatiroidismo transitório ou funcional que tenham normalizado a função das paratireoides; os pacientes com hipomagnesemia ou hipermagnesemia; e os pacientes com hipersensibilidade ou intolerância a medicamento preconizado neste protocolo.

7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes com resistência tecidual à ação do PTH, condição chamada de pseudo-hipoparatiroidismo, devem ser incluídos neste protocolo, e a eles se aplicam os mesmos princípios do tratamento do hipoparatiroidismo³. Sugere-se como critério diagnóstico de pseudo-hipoparatiroidismo a dosagem sérica de cálcio total, corrigido para albumina, < 8 mg/dl ou cálcio iônico < 4 mg/dl, associado a fósforo > 5 mg/dl, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) > 60 ml/min/1,73 m² e PTH normal ou aumentado. A TFGe pode ser calculada através da fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) ou da fórmula de Cockcroft-Gault (disponíveis em <http://nephron.com>).

O tratamento de mulheres com hipoparatiroidismo durante a gestação e o período puerperal requer cuidados especiais. O principal risco para o feto de gestantes com hipoparatiroidismo ou pseudo-hipoparatiroidismo é o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário e desmineralização óssea¹⁵. A vitamina D sintética 1a-hidroxilada com maior experiência de uso durante a gestação é calcitriol. Ao longo da gestação há necessidade de aumento da dose do calcitriol para a manutenção dos níveis de cálcio no limite inferior da normalidade¹⁵. Após o parto, as necessidades de calcitriol retornam ao patamar pré-gestacional.



8 TRATAMENTO

O tratamento do hipoparatiroidismo tem por objetivo evitar complicações agudas e crônicas da hipocalcemia. Hipoparatiroidismo associado a hipocalcemia grave, que se manifesta com tetania, convulsões ou prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma, deve ser tratado emergencialmente, em ambiente hospitalar, com administração intravenosa de gluconato ou cloreto de cálcio. O tratamento de manutenção consiste na correção da calcemia através da administração de cálcio e vitamina D sintética 1a-hidroxilada por via oral^{1,2}.

A administração de formas ativas da vitamina D se faz necessária uma vez que o PTH, principal estímulo para conversão renal de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, está ausente. A vitamina D ativa tem papel importante na absorção gastrointestinal de cálcio. Logo que foram sintetizados, os metabólitos 1a-hidroxilados da vitamina D₃ passaram a ser utilizados no tratamento do hipoparatiroidismo. As evidências de benefício são provenientes de séries de casos, não havendo estudos comparados contra placebo^{16,17}.

As formas de vitamina D sintética 1a-hidroxilada disponíveis no Brasil são alfacalcidol (1a-hidroxivitamina D₃), que necessita ser hidroxilado no carbono 25 no fígado antes de se tornar o metabólito ativo 1,25-di-hidroxivitamina D₃; e calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D₃), forma já ativa que não necessita ser ativada para ter efeito¹⁸. A comparação de alfacalcidol com calcitriol mostrou que ambas as formas de vitamina D sintética 1a-hidroxilada são efetivas e apresentam perfil de segurança comparável no tratamento de hipoparatiroidismo¹⁹. Com boa absorção por via oral, tanto uma vitamina quanto a outra começam a ter efeito cerca de 1-2 dias depois de ingeridas¹. Circulam ligadas a proteínas (99,9%), tendo efeito por cerca de 3-5 dias após a ingestão^{1,18}.

Nos pacientes com hipoparatiroidismo tratados com cálcio e vitamina D sintética 1a-hidroxilada, um dos efeitos indesejados é o desenvolvimento de hipercalcúria, pois o PTH tem efeito anticalciúrico^{1,20}. Nestes casos, limitação da ingestão de sódio, uso de diuréticos tiazídicos ou redução nas doses de cálcio ou vitamina D sintética 1a-hidroxilada podem ser necessários^{1,2}. Tais medidas também podem ser utilizadas no início do tratamento para prevenir hipercalcúria¹.

8.1 FÁRMACOS

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 500 mg
- Carbonato de cálcio + vitamina D: comprimidos de 500 mg + 400 UI
- Alfacalcidol: cápsulas de 0,25 µg e 1 µg
- Calcitriol: cápsula de 0,25 µg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Alfacalcidol tem dose inicial de 0,5 µg, por via oral, 1 vez ao dia, com ajuste subsequente de acordo com a calcemia. A dose de manutenção é geralmente de 0,5 a 6 µg ao dia em 1 ou 2 administrações^{1,19}.

Calcitriol tem dose inicial de 0,25 µg, por via oral, 1 vez ao dia, com ajuste subsequente de acordo com a calcemia. A dose de manutenção é geralmente de 0,25 a 3 µg ao dia em 1 ou 2 administrações^{1,19}.

Carbonato de cálcio tem dose usual de 2 a 6 g ao dia, por via oral, em 2 a 6 administrações, com pelo menos 3 administrações, juntamente com as refeições¹.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser contínuo ao longo da vida, com intervalo entre consultas, levando em consideração os dados clínicos e a realização de exames laboratoriais, conforme sugerido no item Monitorização.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento do hipoparatiroidismo tem por objetivo melhorar os sintomas de hipocalcemia, evitar complicações agudas e crônicas e prevenir complicações oriundas do tratamento com cálcio e vitamina D 1a-hidroxilada.



9 MONITORIZAÇÃO

O objetivo do tratamento é manter o cálcio total no soro no limite inferior da normalidade, isto é, entre 8 e 8,5 mg/dl¹. Tentativas de manter o cálcio em níveis mais elevados geralmente não trazem benefício e ocasionam hipercalcúria, que pode levar a nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal crônica²⁰. Em pacientes com hipercalcúria persistente, isto é, calcúria > 300 mg/24 horas ou > 4 mg/kg de peso/24 horas, devem ser iniciadas medidas terapêuticas para limitá-la, como redução da ingestão de sódio, prescrição de diuréticos tiazídicos ou redução das doses de cálcio ou vitamina D sintética 1a-hidroxilada¹.

No acompanhamento dos pacientes, dosagens séricas de cálcio total e fósforo e de creatinúria e calcúria em 24 horas devem ser realizadas regularmente¹.

No início do tratamento sugere-se que os exames sejam feitos com periodicidade de 7 a 14 dias, sendo o intervalo das consultas espaçado progressivamente. Quando as doses dos medicamentos estiverem ajustadas, o acompanhamento pode ser feito a cada 3 a 6 meses¹⁷.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

O tratamento dos pacientes com hipopartireoidismo deve ser realizado em serviços especializados de Endocrinologia.

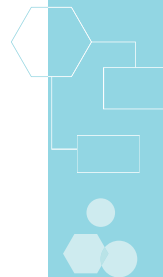
11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403.
2. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1863-75.
3. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg*. 2008;143(2):132-7; discussion 138.
4. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med*. 2009;265(5):514-29.
5. Shikama N, Nusspaumer G, Hollander GA. Clearing the AIRE: on the pathophysiological basis of the autoimmune polyendocrinopathy syndrome type-1. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2009;38(2):273-88, vii.
6. Thakker RV. Genetics of endocrine and metabolic disorders: parathyroid. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004;5(1):37-51.
7. Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med*. 1983;309(15):873-7.
8. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007;5(2):642-8.
9. de Sèze S, Solnica J, Mitrovic D, Miravet L, Dorfmann H. Joint and bone disorders and hypoparathyroidism in hemochromatosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1972;2(1):71-94.
10. Goswami R, Goel S, Tomar N, Gupta N, Lumb V, Sharma YD. Prevalence of clinical remission in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):328-33. Epub 2009 Jun 22.
11. Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(10):1937-47.
12. Koontz SL, Friedman SA, Schwartz ML. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1773-6.
13. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev*. 2002;23(3):327-64.
14. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, et al. Causes and differential diagnosis of hypocalcemia: recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J*. 2008;55(5):787-94.
15. Pitkin RM. Calcium metabolism in pregnancy and the perinatal period: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(1):99-109.

16. Russell RG, Smith R, Walton RJ, Preston C, Basson R, Henderson RG, et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol and 1alpha-hydroxycholecalciferol in hypoparathyroidism. *Lancet*. 1974;2(7871):14-7.
17. Mortensen L, Hyldstrup L, Charles P. Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: a study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Eur J Endocrinol*. 1997;136(1):52-60.
18. Haussler MR, Cordy PE. Metabolites and analogues of vitamin D. Which for what? *JAMA*. 1982;247(6):841-4.
19. Okano K, Furukawa Y, Morii H, Fujita T. Comparative efficacy of various vitamin D metabolites in the treatment of various types of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;55(2):238-43.
20. Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. *Kidney Int*. 1987;32(5):760-71.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Alfacalcidol e Calcitriol

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfacalcidol** e **calcitriol**, indicados para o tratamento de **hipoparatiroidismo**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas de cálcio baixo no sangue;
- possibilidade de evitar complicações agudas e crônicas de cálcio baixo no sangue.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso dos medicamentos:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico sem interromper o tratamento;
- em relação à amamentação, a segurança para o uso dos medicamentos deve ser avaliada pelo médico, considerando riscos e benefícios, uma vez que são excretados pelo leite materno;
- efeitos adversos já relatados – aumento da quantidade de cálcio no sangue, caracterizado por dor óssea, constipação, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor muscular, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza. Efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição da libido, irritabilidade, coceira, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo e colesterol no sangue, perda de peso, pancreatite e psicose (raramente);
- contraindicados para casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida aos medicamentos, aumento da quantidade de cálcio e vitamina D e osteodistrofia renal com hiperfosfatemia;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

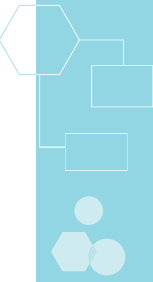
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

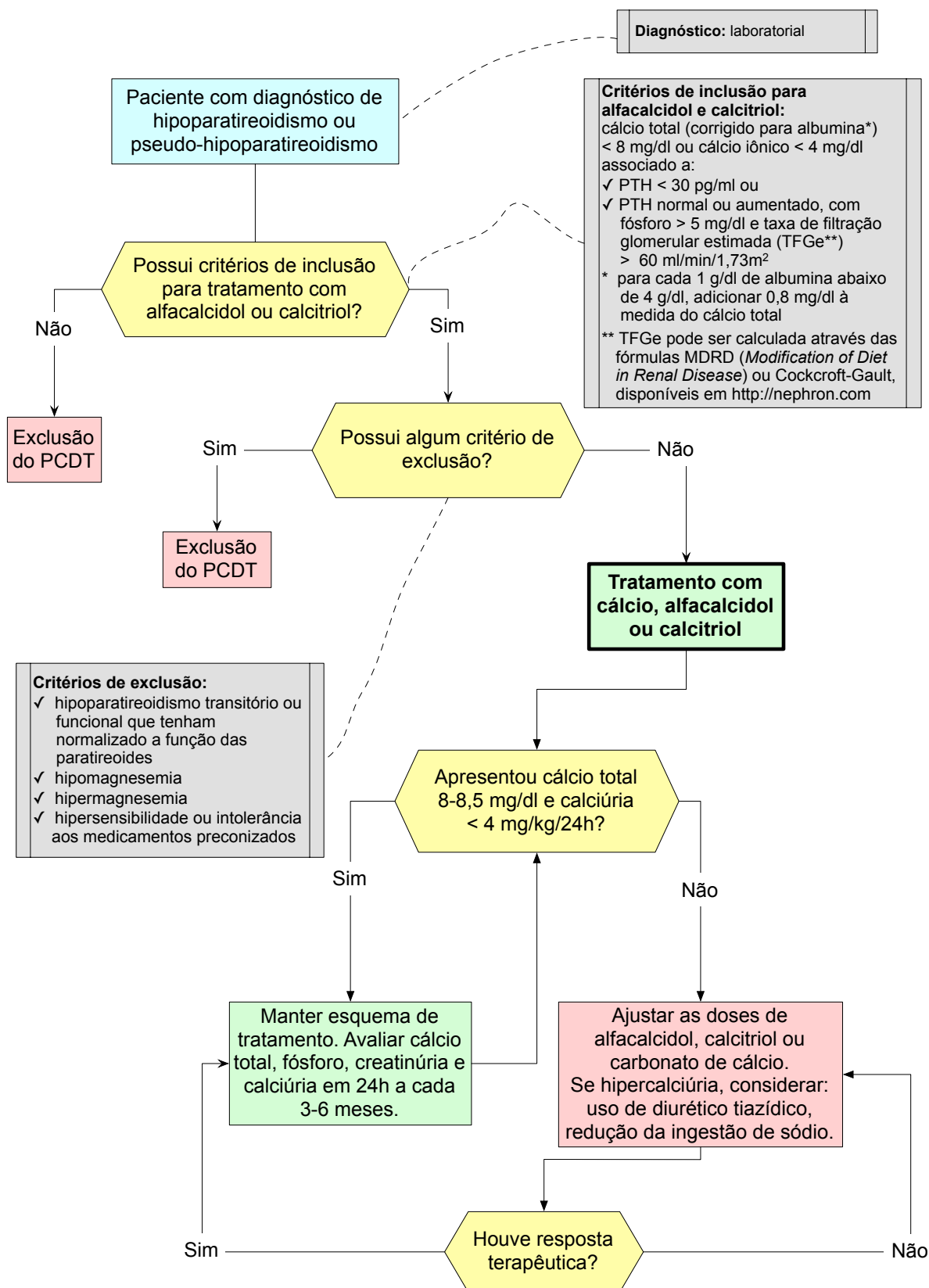
Meu tratamento constará do seguinte medicamento: ☐ alfacalcidol ☐ calcitriol

Local: _____		Data: _____	
Nome do paciente: _____			
Cartão Nacional de Saúde: _____			
Nome do responsável legal: _____			
Documento de identificação do responsável legal: _____			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável: _____		CRM: _____	UF: _____
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

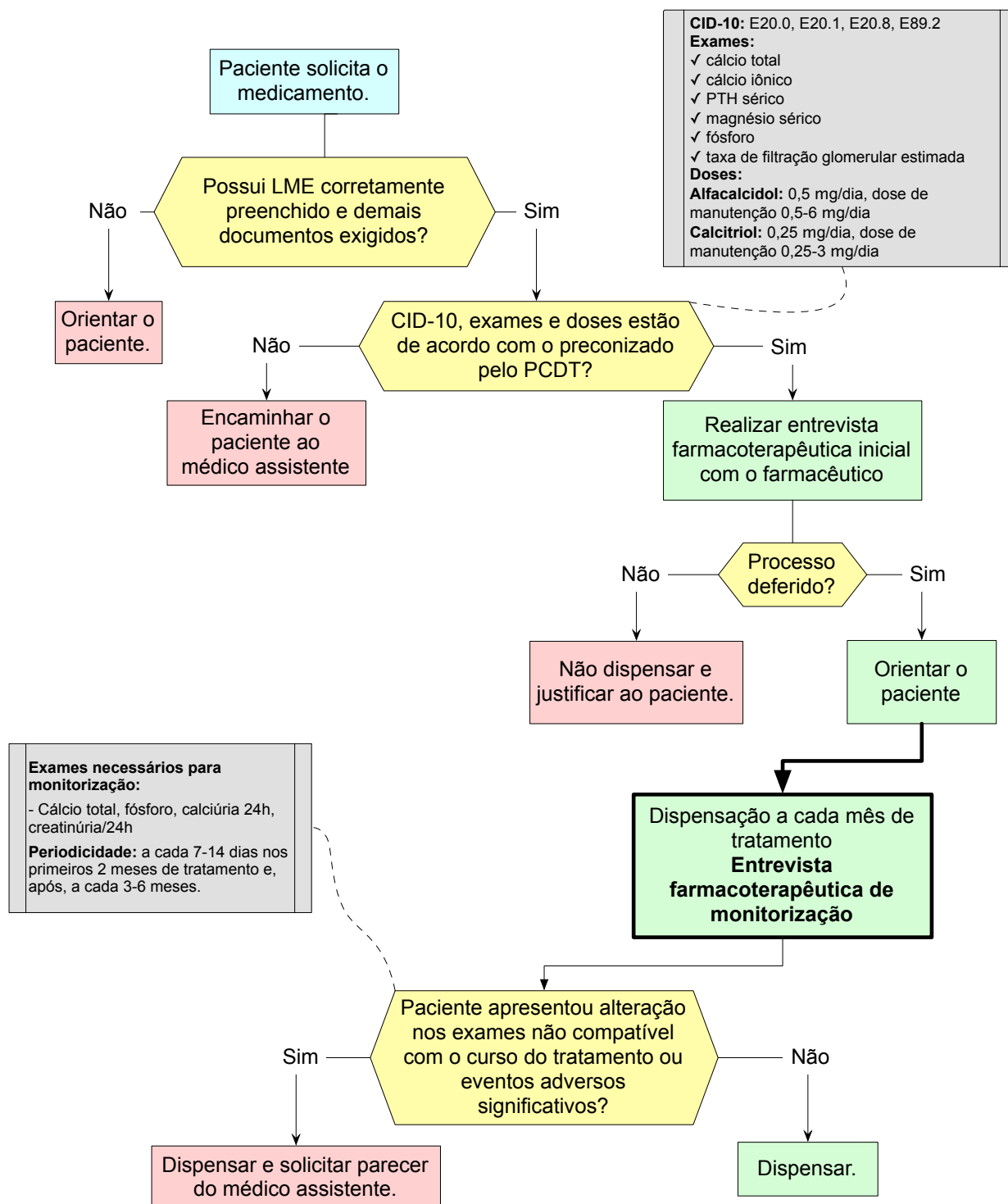
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Hipoparatiroidismo



Fluxograma de Dispensação de Alfacalcidol e Calcitriol Hipoparatiroidismo



Ficha Farmacoterapêutica

Hipoparatiroidismo

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o tipo de hipoparatiroidismo? (coletar informação no LME)

- ☐ Hipoparatiroidismo idiopático
- ☐ Pseudo-hipoparatiroidismo
- ☐ Outro hipoparatiroidismo
- ☐ Hipoparatiroidismo pós-procedimento

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
- ☐ sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
- ☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Cálcio							
Fósforo							
Calciúria/24 h							
Creatinúria/24 h							

3.1 Apresentou níveis de cálcio total entre 8-8,5 mg/dl?

- não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (cálcio em níveis mais elevados geralmente não trazem benefício e ocasionam hipercalcúria, que pode levar a nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal crônica)
- sim → Dispensar

- 3.2 Apresentou hipercalcúria persistente (> 300 mg/24 horas ou > 4 mg/kg de peso/24 horas)?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente recomendar redução da ingestão de sódio (necessidade de prescrição de diuréticos tiazídicos ou redução nas doses de cálcio ou vitamina D sintética 1a-hidroxilada)
- 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.4
- 3.4 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♠ Conduta

Principais reações adversas já relatadas: aumento da quantidade de cálcio no sangue, caracterizado por dor óssea, constipação, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor muscular, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza, conjuntivite, diminuição da libido, irritabilidade, coceira, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo e colesterol no sangue, perda de peso, pancreatite e psicose

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♠ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Alfacalcidol e Calcitriol

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

OS MEDICAMENTOS SÃO UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE **HIPOPARATIREOIDISMO**.

1 DOENÇA

- Hipoparatiroidismo é uma doença que causa a diminuição dos níveis de cálcio no sangue, com aparecimento de dormências, câibras, dor nos músculos e sintomas mais graves, como alterações de comportamento e até convulsões.

2 MEDICAMENTOS

- Estes medicamentos não curam a doença, mas levam à estabilização dos níveis de cálcio no sangue com melhora dos sintomas.

3 GUARDA DOS MEDICAMENTOS

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) pela manhã, com um copo de água.
- Procure tomar sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

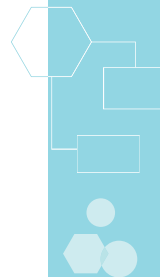
- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor nos ossos, prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náuseas, vômitos, cansaço, inflamação nos olhos, irritabilidade, coceira, infecções urinárias, febre alta, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação e perda de peso.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à saúde.
- Até mesmo complexos de vitaminas (que contenham vitamina D) comprados em farmácia não devem ser utilizados.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação dos medicamentos no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.



8 PARA SEGUIR RECEBENDO OS MEDICAMENTOS

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames de laboratório: cálcio, fósforo, calciúria/24 horas, a cada 3-6 meses.

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Hipotireoidismo Congênito

Portaria SAS/MS nº 56, de 29 de janeiro de 2010. (Republicada em 26.04.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Da busca realizada na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se a estratégia de busca com os termos “*Congenital Hypothyroidism*”[Mesh] e “*Diagnosis*”[Mesh] e “*Therapeutics*”[Mesh] e restringindo-se para estudos em humanos (crianças), publicados nos últimos 10 anos, resultaram 25 artigos. Todos os artigos foram revisados e identificados como de interesse para a elaboração deste protocolo. Também foram consultados livros-texto de Endocrinologia.

2 INTRODUÇÃO

A tireoide, uma das maiores glândulas endócrinas, tem por função sintetizar os hormônios tireoidianos essenciais para o desenvolvimento e crescimento dos diversos órgãos e sistemas em humanos.

O principal hormônio produzido pela tireoide é a tiroxina (T4). No entanto, o hormônio metabolicamente ativo é o tri-iodotironina (T3), que é produzido, principalmente, através de desiodação de T4 em tecidos periféricos. Apenas 20% da produção de T3 é proveniente da tireoide. A função tireoidiana é controlada basicamente por 3 mecanismos:

- eixo hipotálamo-hipófise-tireoide – estímulo hipotalâmico através do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) que atua na síntese e liberação do hormônio estimulador da tireoide (TSH) pela hipófise anterior, o qual, por sua vez, promove a síntese e a secreção de hormônios tireoidianos;
- efeito de retroalimentação dos hormônios tireoidianos sobre a hipófise e o hipotálamo;
- autorregulação da síntese hormonal pela glândula tireoide, de acordo com a disponibilidade de iodo inorgânico.

O hipotireoidismo refere-se à diminuição ou ausência de hormônios tireoidianos e se caracteriza por diminuição dos níveis séricos de T4 e T3, podendo ser classificado em:

- primário – quando a deficiência hormonal se deve à incapacidade, parcial ou total, da glândula tireoide de produzir hormônios tireoidianos;
- central – quando há deficiência de hormônios tireoidianos por falta de estímulo do TSH hipofisário ou do TRH hipotalâmico.

O hipotireoidismo congênito tem incidência variável, ocorrendo de 1:1.800¹ a 1:10.000² nascidos vivos, na Grécia e na França respectivamente. No Brasil³, a incidência relatada é de aproximadamente 1 caso para cada 2.500 nascidos vivos. Nas regiões não deficientes em iodo (como no Brasil), as principais causas são ectopia tireoidiana (em torno de 60%), agenesia tireoidiana (em torno de 15%) e deficiência na síntese hormonal (em torno de 15%)⁴. Os casos de hipotireoidismo congênito central são mais raros, ocorrendo em cerca de 1:25.000 a 1:100.000 nascidos vivos⁵, sendo diagnosticados com base na aferição de T4 em conjunto com TSH.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal, desenvolvido pelo Ministério da Saúde em parceria com as Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios, realiza a detecção do hipotireoidismo congênito através da dosagem de TSH sérico em papel filtro. A importância do programa se justifica, uma vez que, quando não diagnosticadas e tratadas precocemente, crianças com hipotireoidismo congênito apresentam desenvolvimento mental e crescimento seriamente afetados⁶, sendo que o comprometimento da capacidade intelectual pode ser irreversível.

Consultores: José Miguel Dora, Ana Luiza Maia, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

O prognóstico depende, fundamentalmente, do tempo decorrido para a instituição do tratamento, da severidade do hipotireoidismo e da manutenção dos níveis hormonais dentro da normalidade. O hipotireoidismo transitório pode ocorrer nas mães durante a gravidez em razão de tratamento com iodetos, substâncias antitireoidianas ou iodo radioativo⁶.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E03.0 Hipotireoidismo congênito com bócio difuso
- E03.1 Hipotireoidismo congênito sem bócio

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

O hipotireoidismo congênito pode apresentar-se com hipotonia muscular, dificuldade respiratória, cianose, icterícia prolongada, constipação, hipotermia, bradicardia, anemia, sonolência excessiva, livedo reticularis, choro rouco, hérnia umbilical, alargamento de fontanelas, mixedema, sopro cardíaco, macroglossia, dificuldade na alimentação, deficiente crescimento ponderoestatural, atraso na dentição, retardo na maturação óssea, pele seca e sem elasticidade, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental.

As manifestações clínicas são, em sua maioria, tardias, devendo o diagnóstico precoce ser realizado através de triagem neonatal.

4.2 LABORATORIAL

Triagem neonatal é realizada, conforme a Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001, por meio de:

- medida de TSH em amostra de sangue colhida em papel filtro (teste do pezinho), seguida de medida de T4 (total ou livre) em amostra de soro quando TSH for > 20 mUI/l por radioimunoensaio ou > 15 mUI/l por ensaios imunométricos. Os níveis de TSH de crianças não afetadas são mais altos durante os primeiros 3 dias após o nascimento (podendo, nesse período, gerar diagnósticos falso-positivos), normalizando-se após o 4º dia de vida;
- medida de T4 em amostra de papel filtro (que deverá apresentar valor > 6 mg/dl), seguida de medida de TSH quando o valor de T4 for baixo.

No Programa de Triagem Neonatal, os resultados de rastreamento positivos devem sempre ser seguidos de dosagem de T4 (total ou livre) e de TSH em amostra de sangue venoso, obtida com a maior brevidade possível, para confirmação diagnóstica. A realização dos exames nesta sequência permite a detecção da maioria dos casos. Estudo recente sugere que a utilização do ponto de corte de TSH de 10 mUI/l no teste do pezinho aumenta sensivelmente a identificação de pacientes com hipotireoidismo congênito⁷.

Para que seja determinada a etiologia do hipotireoidismo, que na maioria das vezes (em torno de 90%) é primário, está indicada a realização de exames de ultrassonografia ou cintilografia da tireoide⁶. A realização destes exames não deve retardar o início da terapia de reposição hormonal. A determinação da causa do hipotireoidismo deve ser postergada para após os 3 anos de vida da criança quando a suspensão da levotiroxina pode ser feita e a investigação complementada. Nos casos mais raros, de hipotireoidismo central (etiologia secundária ou terciária), avaliação com teste funcional de estímulo com TRH pode ser necessária. Recentemente, alguns estudos avaliaram a utilização de TSH recombinante humano (TSHrh) na investigação etiológica do hipotireoidismo congênito^{8,9}. Entretanto, o pequeno número de pacientes avaliados e a ausência de critérios definidos ainda são limitantes para a utilização do fármaco na prática clínica.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem diagnóstico de hipotireoidismo congênito confirmado por exames laboratoriais (TSH > 15 mUI/l e T4 total ou livre normais ou baixos).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com TSH normal e com T4 total abaixo do valor de referência que apresentarem valores de proteína carreadora de hormônios tireoidianos (TBG - *thyroxine binding*

globulin) abaixo do valor de referência, o que significa um resultado falso-positivo de hipotireoidismo (a redução de TBG leva a dosagens baixas de T4 total no soro. Nestes casos, o diagnóstico deve ser confirmado através da dosagem de T4 livre), e os pacientes com intolerância ao uso do medicamento.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Conforme definido na Portaria GM/MS nº 822, os Serviços de Referência em Triagem Neonatal Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III – grupo em que se inclui o hipotireoidismo congênito – são os responsáveis pela triagem dos pacientes assim como por seu tratamento e acompanhamento.

8 TRATAMENTO

O hipotireoidismo congênito é uma das principais causas preveníveis de retardo mental. Mesmo quando diagnosticado precocemente, se não tratado e acompanhado de forma adequada, podem ocorrer complicações irreversíveis, como prejuízos no desenvolvimento mental e no crescimento.

Ensaio clínico sobre hipotireoidismo congênito, avaliando como desfecho desenvolvimento mental e psicomotor (através do teste de Bayley, aos 10 e aos 30 meses de vida), comparou tratamento de hipotireoidismo congênito precoce (antes dos 13 dias de vida) ou tardio (depois dos 13 dias de vida) com a utilização de dose elevada ($> 9,5 \mu\text{g/kg/dia}$) ou baixa ($< 9,5 \mu\text{g/kg/dia}$) de levotiroxina, formando, assim, 4 grupos comparativos¹⁰. O estudo demonstrou que, em pacientes com hipotireoidismo congênito grave, apenas o tratamento precoce com doses elevadas de levotiroxina resultou em desenvolvimento mental e psicomotor normais¹⁰. Em pacientes com hipotireoidismo leve, apenas o grupo com tratamento tardio e com dose baixa de levotiroxina não apresentou escores de desenvolvimento mental e psicomotores normais¹⁰. O estudo sugere que a instituição precoce e com dose elevada de levotiroxina parece ser o tratamento mais adequado para pacientes com hipotireoidismo congênito¹¹.

8.1 FÁRMACO

Levotiroxina: comprimidos de 25, 50 e 100µg

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Com boa absorção por via oral e meia-vida de aproximadamente 7 dias, a levotiroxina é administrada em dose única diária. Até o momento, não foi demonstrada qualquer vantagem da adição de T3 ao tratamento com levotiroxina no hipotireoidismo congênito¹².

A dose de levotiroxina varia de acordo com a idade e o peso corporal do paciente^{6,13}. Crianças mais jovens necessitam de doses maiores do que crianças maiores e adultos. Em neonatos, o tratamento inicia com doses de 10-15 µg/kg/dia⁶. O tratamento inicial do hipotireoidismo congênito, com doses elevadas de levotiroxina (aproximadamente 50 mg/dia para neonatos) proporciona normalização rápida da função tireoidiana, sem acarretar risco para os pacientes^{14,15}. A dose do fármaco deve ser ajustada periodicamente de acordo com os controles laboratoriais (ver item Monitorização)⁶. As doses de reposição estão indicadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Doses de Reposição de Levotiroxina

Idade	Dose (µg/kg/dia)
0 - 28 dias	10 - 15
1 - 6 meses	7 - 10
7 - 11 meses	6 - 8
1 - 5 anos	4 - 6
6 - 12 anos	3 - 5
13 - 20 anos	3 - 4
Adultos	1 - 2

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento deve ser mantido por toda a vida. Nos casos em que há suspeita de hipotireoidismo neonatal transitório, após os 3 anos de idade o tratamento pode ser suspenso por um curto período de tempo com o objetivo de reavaliar a função tireoidiana.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento do hipotireoidismo congênito leva à recuperação do ganho ponderoestatural e melhora do desenvolvimento neuropsicomotor⁶. Os benefícios são maiores quando o tratamento é iniciado precocemente e com doses adequadas de levotiroxina¹⁰.

9 MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento dos pacientes deve incluir avaliação clínica do desenvolvimento ponderoestatural e neuropsicomotor e controle laboratorial da função tireoidiana.

O tratamento é monitorizado laboratorialmente por meio da determinação das concentrações plasmáticas de TSH. Seu objetivo é assegurar crescimento e desenvolvimento adequados, mantendo os valores de TSH dentro dos valores de referência (idealmente entre 0,5-2,0 mUI/l).

A frequência da monitorização deve ser baseada em dados clínicos e laboratoriais, conforme o sugerido na Tabela 2⁶.

Tabela 2 - Monitorização Laboratorial

2 a 4 semanas após iniciar tratamento com levotiroxina
A cada 1-2 meses nos primeiros 6 meses de vida
A cada 3-4 meses dos 6 meses aos 3 anos de vida
A cada 6-12 meses após os 6 anos de vida
Em 4 semanas após qualquer mudança na dose

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento deve ser contínuo ao longo da vida, com intervalo entre consultas, levando em consideração os dados clínicos e a realização de exames laboratoriais, conforme sugerido no item Monitorização.

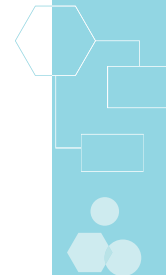
11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, e a adequação de uso do medicamento.

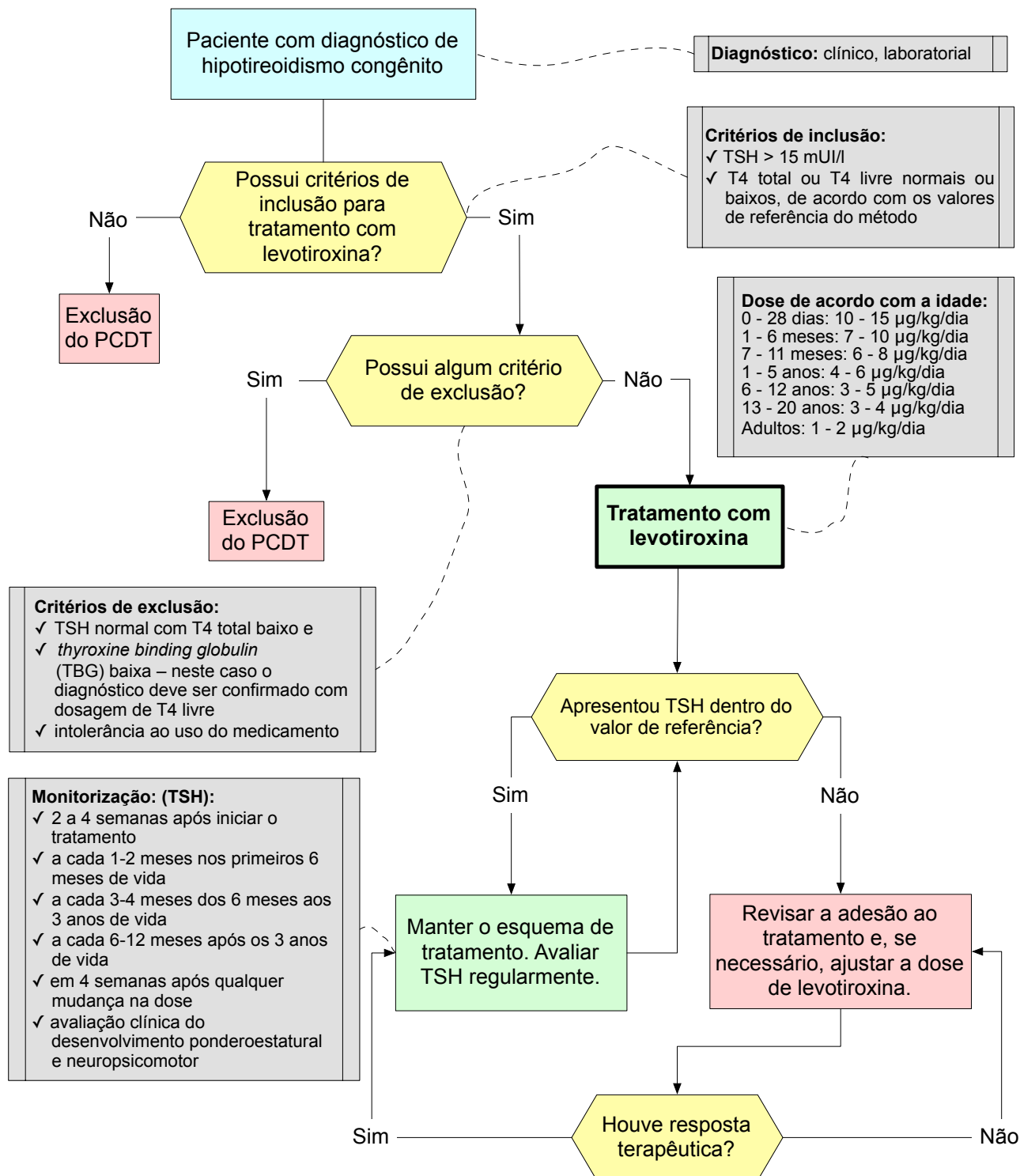
12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skordis N, Toubma M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(5):453-61.
2. Gaudino R, Garel C, Czernichow P, Leger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(4):444-8.
3. de Carvalho TM, dos Santos HP, dos Santos IC, Vargas PR, Pedrosa J. Newborn screening: a national public health programme in Brazil. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(4):615. Epub 2007 Aug 10.
4. Devos H, Rodd C, Gagné N, Laframboise R, Van Vliet G. A search for the possible molecular mechanisms of thyroid dysgenesis: sex ratios and associated malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(7):2502-6.
5. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: ten-year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr.* 1986;109(6):959-64.
6. American Academy of Pediatrics, Rose SR; Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association, Brown RS; Public Health Committee, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-303.
7. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(5):739-45. Epub 2009 May 28.

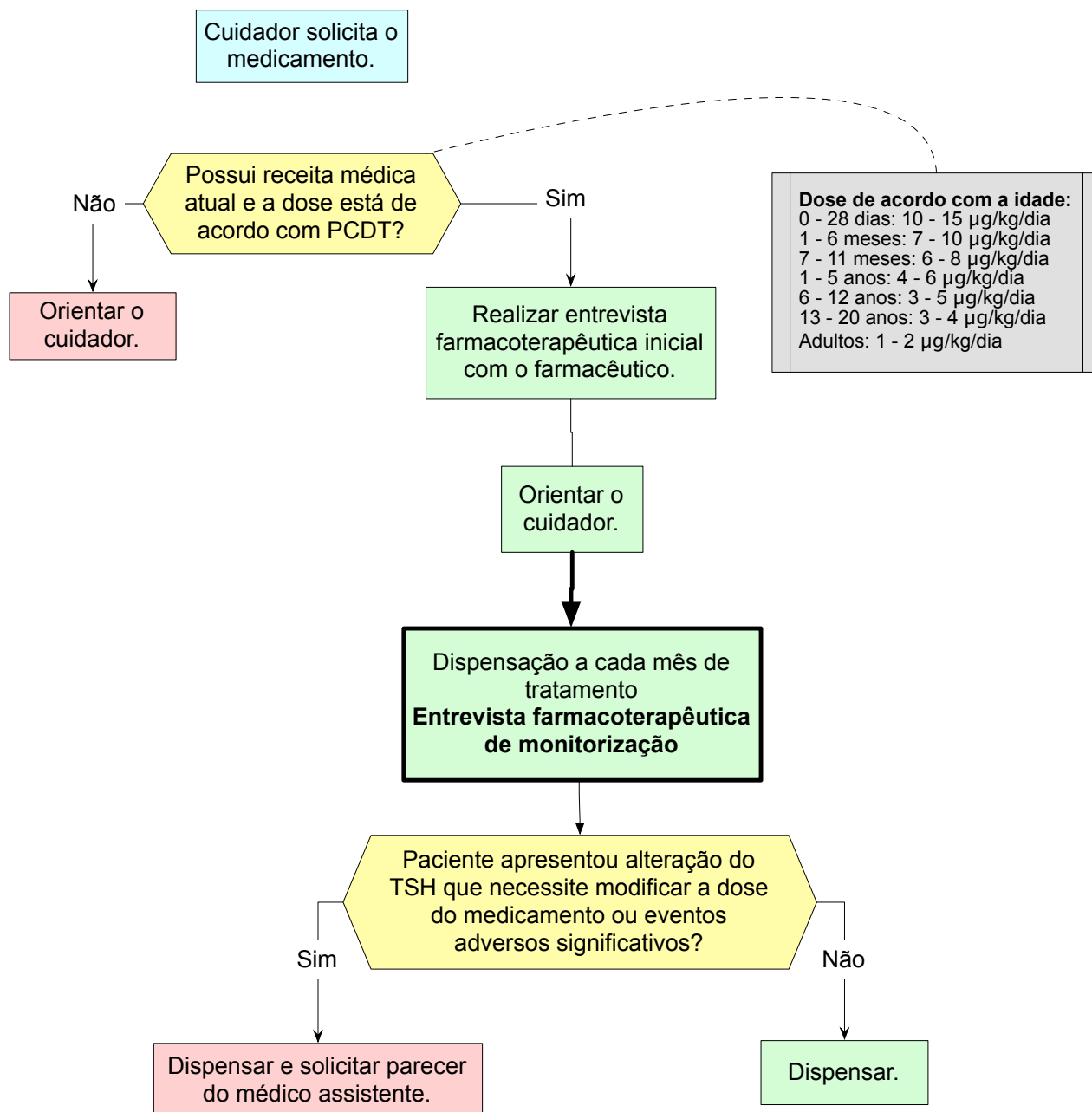
8. Fugazzola L, Persani L, Vannucchi G, Carletto M, Mannavola D, Vigone MC, et al. Thyroid scintigraphy and perchlorate test after recombinant human TSH: a new tool for the differential diagnosis of congenital hypothyroidism during infancy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(9):1498-503. Epub 2007 Feb 22.
9. Tiosano D, Even L, Shen Orr Z, Hochberg Z. Recombinant thyrotropin in the diagnosis of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1434-7. Epub 2007 Feb 6.
10. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000;136(3):292-7.
11. Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2000;136(3):273-4.
12. Cassio A, Cacciari E, Cicognani A, Damiani G, Missiroli G, Corbelli E, et al. Treatment for congenital hypothyroidism: thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine? *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):1055-60.
13. Gruters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res*. 2007;68(Suppl 5):107-11. Epub 2007 Dec 10.
14. Jones JH, Gellén B, Paterson WF, Beaton S, Donaldson MD. Effect of high versus low initial doses of L-thyroxine for congenital hypothyroidism on thyroid function and somatic growth. *Arch Dis Child*. 2008;93(11):940-4. Epub 2008 May 2.
15. Oerbeck B, Sundet K, Kase BF, Heyerdahl S. Congenital hypothyroidism: no adverse effects of high dose thyroxine treatment on adult memory, attention, and behaviour. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):132-7.



Fluxograma de Tratamento Hipotireoidismo Congênito



Fluxograma de Dispensação de Levotiroxina Hipotireoidismo Congênito



Ficha Farmacoterapêutica Hipotireoidismo Congênito

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

- 2.1 Pode a mãe do paciente ter sido exposta durante a gravidez a iodetos, a fármacos antitireoidianos ou a iodo radioativo?
☐ não
☐ sim → Possibilidade de hipotireoidismo congênito transitório (o tratamento deve ser realizado até os 4 anos de idade)
- 2.2 Foi feito diagnóstico através de Programa Nacional de Triagem Neonatal (teste do pezinho)?
☐ não → Com que idade foi diagnosticado? _____
☐ sim
- 2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais? _____

- 2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Avaliação Ponderoestatural e Controle da Função Tireoidiana

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data												
Idade												
Peso												
Altura												
TSH*												

***Periodicidade:** 4 semanas após o início do tratamento; a cada 1-2 meses nos 6 primeiros meses de vida; a cada 3-4 meses dos 6 meses aos 3 anos de vida; a cada 6-12 meses após os 6 anos de vida; em 4 semanas após qualquer mudança de dose

3.1 Apresentou alguma doença no decorrer do tratamento?

não

sim → Quais? Data? _____

3.2 Começou a fazer uso de algum medicamento? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar carta ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: sintomas de hipertireoidismo – alteração do apetite, diarreia, irregularidade dos batimentos cardíacos, febre, tremores, dor de cabeça, irritabilidade, nervosismo, dor nas pernas, ansiedade, sensibilidade ao calor, respiração curta, sudorese, problemas no sono, vômitos, perda de peso; sintomas de hipotireoidismo – alterações do ciclo menstrual, frio, constipação, dor de cabeça, dor muscular, sono, cansaço, fraqueza, ganho de peso, pele seca, outros

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♠ **Conduta do cuidador para resolução do evento apresentado**



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Levotiroxina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO**.

1 DOENÇA

- É uma doença que pode ser descoberta ao nascer. Quando não tratada logo de início ocorre retardo mental e físico.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento garante o desenvolvimento normal da criança. Quanto mais cedo for descoberta a doença e iniciado o tratamento, melhor será o resultado.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O comprimido deve ser ingerido de estômago vazio, de preferência pela manhã e no mesmo horário.
- Não dê para a criança nem mais nem menos comprimidos, observe a quantidade prescrita pelo médico.
- Para as crianças muito pequenas ou com dificuldade de engolir, o comprimido pode ser triturado e dissolvido em pequena quantidade de água e até mesmo misturado com alimentos. Não guarde o medicamento dissolvido para o dia seguinte.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor de cabeça, febre, suores, emagrecimento, irritabilidade, dor no peito, palpitação, insônia.
- Se observar que a criança apresentou algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

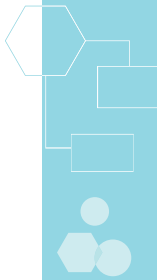
- Não dê outros medicamentos à criança sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à saúde.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Não indique ou forneça o medicamento para qualquer outra pessoa.
- Se for necessária alguma cirurgia, comunique ao médico, pois pode ser preciso mudança de



dose do medicamento ou suspensão do tratamento.

- Para melhor controle da doença e do tratamento, recomenda-se que sejam feitas as dosagens de TSH.

9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, O MEDICAMENTO NÃO FOR UTILIZADO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Ictioses Hereditárias

Portaria SAS/MS nº 13, de 15 de janeiro de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram pesquisadas, em setembro de 2009, as bases de dados do Medline/PubMed, da Biblioteca Cochrane e do Scielo. As palavras-chave utilizadas foram ictiose, ictiose congênita, tratamentos, tratamentos sistêmicos e acitretina. No Medline/PubMed, foram localizados 7 artigos com a combinação ictiose congênita (*congenital ichthyosis*) e tratamentos sistêmicos (*systemic treatment/therapy*) – limitando-se a pesquisa a ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, metanálise e diretrizes de conduta – e 12 artigos com a combinação ictiose congênita (*congenital ichthyosis*) e acitretina (*acitretin*) – sem limites, tendo sido selecionados 4 deles. As exclusões ocorreram por contemplarem fármacos não disponíveis no Brasil ou não aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) além de outras doenças não relacionadas com o tema. Não foram encontradas revisões na Biblioteca Cochrane. No Scielo, a palavra ictiose foi verificada em 6 artigos, mas apenas um era pertinente ao protocolo e abordava somente efeitos adversos, mas não eficácia terapêutica.

2 INTRODUÇÃO

As ictioses são um grupo heterogêneo de doenças hereditárias ou adquiridas que têm como característica comum a diferenciação (cornificação) anormal da epiderme. O processo de cornificação é complexo e não completamente conhecido. Defeitos em diferentes etapas e aspectos deste processo promovem um resultado similar: camada córnea anormal, descamação, eritema e hiperqueratose. As ictioses adquiridas podem ter etiologias variadas, que incluem infecções, neoplasias, medicamentos e doenças endócrinas, metabólicas e autoimunes¹.

As ictioses hereditárias podem ser isoladas ou fazer parte de síndromes. Os modos de herança são variáveis, bem como os genes acometidos em cada tipo específico. As taxas de renovação epidérmica podem diferenciar os tipos de ictiose, caracterizando-as em transtornos da hiperproliferação epidérmica ou de retenção prolongada da camada córnea^{1,2}.

As ictioses congênitas podem ser distinguidas, por questões de ordem clínica, histopatológica e genética, em:

- ictiose vulgar;
- ictiose bolhosa de Siemens;
- ictiose ligada ao cromossomo X;
- eritroceratodermia
- síndrome de Sjögren-Larsson;
- síndrome de Netherton;
- doença de Refsum;
- síndrome de Tay (tricotiodistrofia);
- ictiose lamelar (eritrodermia ictiosiforme não bolhosa congênita);
- hiperqueratose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita).

As formas não sindrômicas podem ser classificadas em recessivas ou dominantes, e suas características estão resumidas na Tabela 1. As formas autossômicas recessivas são ictiose lamelar e eritrodermia ictiosiforme congênita, que apresentam diferenças clínicas, mas podem ser consideradas parte de um espectro com diferentes graus de descamação e eritema².

Consultores: Gabriela Maldonado, Ana Maria Costa Pinheiro Sampaio, Gladys Aires Martins, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

A ictiose lamelar tem incidência de 1:200.000-300.000 nascimentos, igual distribuição entre os gêneros e envolve uma mutação no gene TGM1 no cromossomo 14²⁻⁴. É aparente ao nascimento, e o neonato geralmente está envolvido por uma membrana de material córneo que descama nos primeiros 10-14 dias (bebê colódio). Após esta fase, aparece um eritema difuso que evolui para escamas espessas, às vezes escuras, que se distribuem num padrão em mosaico por toda a superfície corporal com predomínio em áreas flexoras. Ocorrem ectrópio e eclábio associados a distrofias ungueais e alopecia. É comum hipoidrose em graus variados. A histopatologia da ictiose lamelar é hiperqueratose com normogranulose ou hipergranulose⁵.

A eritrodermia ictiosiforme congênita, assim como a ictiose lamelar, se apresenta ao nascimento (bebê colódio), mas evolui para descamação mais fina e sem ectrópio, eclábio ou alopecia. Há variação na capacidade de sudorese, mas os pacientes tendem a apresentar sudorese mínima com alto grau de intolerância ao calor.

A ictiose ligada ao cromossomo X tem incidência de 1:2.500 nascimentos de meninos e seu padrão de herança é recessivo. A mutação ocorre no gene STS, que codifica a enzima esteroide sulfatase. As escamas são maiores, formando placas que acometem predominantemente regiões extensoras, mas podem afetar áreas flexoras. Observam-se opacidades corneanas em metade dos pacientes adultos⁶. A histopatologia apresenta hiperqueratose em ortoceratose e camada granular normal⁵.

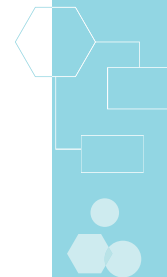
As formas autossômicas dominantes são ictiose vulgar e hiperqueratose epidermolítica. Ictiose vulgar é a forma mais comum e tem incidência de 1:250 nascimentos. É herdada num padrão autossômico dominante e se apresenta no primeiro ano de vida. A mutação ocorre no gene FLG, que codifica a proteína epidérmica filagrina, responsável pela agregação de filamentos intermediários de queratina. Clinicamente há escamas finas que predominam nas áreas extensoras dos membros inferiores. Há associação com atopia bem como com ceratose pilar. Raramente ocorre hiperidrose, e o quadro clínico tende a melhorar no verão. A histopatologia é de hiperqueratose com hipogranulose ou agranulose⁵.

A hiperqueratose epidermolítica, ou como antes era denominada, eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita, tem incidência de 1:300.000 nascimentos e é transmitida em um padrão autossômico dominante. O defeito ocorre nas queratinas dos tipos 1, 2 e 10. A doença geralmente manifesta-se ao nascimento, com bolhas, eritema e descamação e evolui para hiperqueratose com ou sem eritrodermia. A histopatologia neste caso é específica e geralmente confirma o diagnóstico. Verifica-se hiperqueratose com degeneração vacuolar da camada granular (epidermólise)⁵.

Tabela 1 - Formas de Ictiose Não Síndrômicas

	Ictiose vulgar	Ictiose ligada ao cromossomo X	Ictiose lamelar (eritrodermia ictiosiforme congênita)	Hiperqueratose epidermolítica
Incidência	1:300	1:2.500 (homem)	1:200.000	1:300.000
Modo de herança	Autossômica dominante / Autossômica recessiva	Autossômica recessiva (ligada ao X)	Autossômica recessiva	Autossômica dominante
Início da doença	Infância precoce	Ao nascimento	Ao nascimento	Ao nascimento
Genes afetados	FLG	STS	TGM1, Icthyin, ALOX3/12B, FLJ39501, ABCA12, entre outros	KRT 1, 2, 10
Mecanismo	Hiperqueratose com retenção da camada córnea		Hiperqueratose hiperproliferativa	
Sintomas típicos	Pele seca e descamativa nas extremidades, com melhora no verão	Escamas escuras inclusive no tronco	Bebê colódio, pele seca e descamativa, ectrópio, hipoidrose, eritema	Intensa formação de bolhas na infância, hiperqueratose verrucosa, eritema

FLG: gene filagrina; STS: gene esteroide sulfatase; TGM1: gene transglutaminase 1; KRT: gene queratina; ALOX: genes da lipoxigenase; ABCA: gene ATP-ligante cassete A3.



3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Q80.0 Ictiose vulgar
- Q80.1 Ictiose ligada ao cromossomo X
- Q80.2 Ictiose lamelar
- Q80.3 Eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita
- Q80.8 Outras ictioses congênitas

4 DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos o diagnóstico é clínico, podendo ser realizada biópsia de pele. Exame complementar não é obrigatório, pois nem sempre traz alguma contribuição.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento apenas os pacientes com diagnóstico clínico (conforme descrito na Introdução) que apresentem resultados de exames pré-tratamento normais (ver item Monitorização) e com as seguintes doenças:

- ictioses autossômicas recessivas (lamelar e eritrodermia ictiosiforme congênita);
- hiperkeratose epidermolítica (eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita);
- ictiose vulgar;
- ictiose ligada ao cromossomo X.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentem ao menos uma das condições abaixo:

- gravidez ou plano de gravidez nos 3 anos seguintes ao início da terapia;
- amamentação;
- etilismo atual;
- doença renal ou hepática grave;
- hipertrigliceridemia grave (triglicerídios > 800 mg/dl);
- história de hipervitaminose A;
- hipersensibilidade a etretinato, acitretina, isotretinoína ou vitamina A e derivados;
- uso concomitante de tetraciclina por risco de hipertensão intracraniana;
- uso concomitante de metotrexato por risco de hepatite;
- ictioses adquiridas.

Na avaliação pré-terapêutica, devem-se dosar transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama-GT, colesterol total e frações, triglicerídios, ureia, creatinina, glicose, hemograma completo, teste de gestação e exame qualitativo de urina. Na infância, é mandatória avaliação prévia da idade óssea.

7 CASOS ESPECIAIS

Para mulheres com potencial de gestação, o uso de acitretina deve ser individualizado e, se a opção for iniciar o tratamento, recomenda-se o emprego de duas formas de contracepção (mecânica e hormonal) iniciadas 1 mês antes do tratamento e suspensas 3 anos após o término do tratamento.

8 TRATAMENTO

Não há cura para as ictioses congênitas, portanto o tratamento visa reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os alvos do tratamento são a qualidade e a quantidade de escamas, a espessura da camada córnea, a inflamação da pele, a falha da barreira cutânea, as infecções secundárias, a obstrução de ductos anexiais e a rigidez da pele. Todos estes fatores geram os principais sintomas apresentados pelos pacientes: xerose, descamação, fissuras e erosões, queratoderma, eritema, prurido, hipoidrose e ectrópio.



O tratamento visa hidratação, lubrificação, queratólise e modulação da diferenciação celular epidérmica. Podem ser utilizados cremes e loções emolientes, hidratantes ou queratolíticos tópicos. Infecções fúngicas e bacterianas são comuns e devem ser tratadas especificamente com antibióticos e antifúngicos tópicos ou sistêmicos².

As formas leves, como as ictioses comuns (vulgar e ligada ao cromossomo X), geralmente podem ser controladas com cuidados tópicos, enquanto casos graves necessitam de terapia sistêmica. A acitretina, um derivado da vitamina A e que pertence ao grupo dos retinoides, atua no controle da proliferação e diferenciação epidérmicas, sendo, por isso, utilizada nas ictioses graves.

As evidências disponíveis a respeito do uso de acitretina nas ictioses estão baseadas em séries de casos realizadas com grupos heterogêneos (que incluem outras doenças também relacionadas a defeitos da queratinização) devido à raridade dos diagnósticos. Não há medidas de aferição de eficácia padronizadas; assim, os relatos de melhora clínica são avaliados pela equipe assistente e pelos pacientes, dependendo do estudo⁴. Os efeitos adversos têm sua avaliação prejudicada pela heterogeneidade (tanto de doenças quanto de idade) e pelo pequeno número de pacientes estudados.

Em 1991, um trabalho avaliou a resposta clínica de acitretina em pacientes com doenças relacionadas à queratinização, entre elas ictioses congênitas, e mostrou resultados favoráveis com redução das escamas, do ectrópio e da intolerância ao calor⁷.

Em 1994, um estudo com 7 pacientes portadores de ictiose lamelar avaliou eficácia e segurança de acitretina na dose de 35 mg/dia por 4 semanas, sendo a dose reavaliada e modificada conforme tolerabilidade e eficácia. O seguimento foi mantido por aproximadamente 4 anos e evidenciou melhora significativa das lesões cutâneas. Os efeitos adversos (queilite, epistaxe e queda de cabelo) foram quantificados como moderados e a maioria dos pacientes necessitou apenas de redução da dose da acitretina⁸.

Outro estudo avaliou efeitos adversos em 2 pacientes com eritrodermia ictiosiforme congênita em acompanhamento por 25 anos, tendo um deles utilizado acitretina por 8,5 anos consecutivos. Os efeitos adversos foram considerados leves, sem ocorrência de osteoporose. Foram relatadas alterações transitórias e assintomáticas⁹ de triglicerídios.

Em uma série de casos com 29 pacientes portadores de vários distúrbios da queratinização, a resposta clínica em pacientes com ictiose lamelar foi considerada moderada a excelente, com redução de escamas e ectrópio¹⁰.

No Brasil, foi realizado, em 2004, um estudo de série de casos com 10 crianças com ictiose lamelar e idades entre 18 meses e 12 anos para avaliar a segurança de acitretina em 1 ano de tratamento. Não foram observadas alterações laboratoriais. Em 6 crianças nas quais foi realizada avaliação radiológica, houve alteração de idade óssea e o tratamento foi suspenso¹¹.

Em 2008, uma pesquisa avaliou eficácia e segurança de acitretina em 28 crianças com doenças congênitas da queratinização (19 delas tinham alguma forma de ictiose congênita). As idades variaram entre 1 e 13 anos (média de 7,6 anos) e o seguimento ocorreu por até 36 meses (média de 13,5 meses). Melhora clínica (> 90%) foi observada em 82% dos pacientes em 2-4 semanas de tratamento. Em relação aos efeitos adversos, alterações no perfil lipídico foram verificadas em 5 crianças, e alterações nas transaminases, em 6, mas foram transitórias, sem necessidade de alteração de dose ou suspensão do tratamento. Nenhum paciente teve prejuízo no crescimento ou no monitoramento radiológico¹².

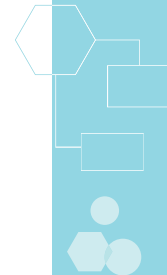
O único ensaio clínico duplo-cego encontrado comparou acitretina e liarozol (fármaco imidazólico bloqueador do metabolismo do ácido retinoico endógeno, não possui registro de comercialização no Brasil) com o objetivo de avaliar eficácia, tolerância e segurança. Um total de 32 pacientes adultos portadores de ictiose congênita foram randomizados para receber liarozol (150 mg/dia) ou acitretina (35 mg/dia) por 12 semanas. Os resultados não mostraram diferença significativa em relação à eficácia tanto na avaliação da equipe quanto na dos pacientes, e os efeitos adversos foram considerados leves a moderados em ambos os grupos⁴.

8.1 FÁRMACO

Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Para adultos, a dose inicial diária é de 25-30 mg durante 2-4 semanas. A dose de manutenção deve ser



estabelecida de acordo com a eficácia e a tolerabilidade. A dose máxima é de 75 mg/dia.

Para crianças, a dose é calculada de acordo com o peso (0,5-1 mg/kg/dia). A dose máxima é de 35 mg/dia¹¹. Uma vez obtida melhora clínica, a dose deve ser reduzida até à menor dose clinicamente eficaz.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

As ictioses são doenças genéticas e incuráveis, e o tempo de tratamento não é bem definido. O seguimento em estudos chega a 36 semanas, mas sabe-se que há pacientes em uso do medicamento há vários anos. Sugere-se reavaliar a resposta terapêutica a cada 6 meses e a intolerância antes, se necessário.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios do tratamento são melhora da descamação e redução das escamas e do ectrópio, maior elasticidade cutânea e maior tolerância ao calor, com tendência a melhora da sudorese. Os resultados são variáveis e dependem do tipo de ictiose, sendo as formas mais graves as de mais difícil resposta clínica.

8.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não devem ser administrados concomitantemente vitamina A e outros retinoides para evitar hipervitaminose A. A acitretina reduz parcialmente a ligação proteica da fenitoína. Interação com tetraciclina pode provocar hipertensão intracraniana; com metotrexato, hepatite (ver item Critérios de Exclusão).

9 MONITORIZAÇÃO

Os efeitos adversos relacionados ao tratamento com acitretina incluem queilite, alopecia, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xeroftalmia, cegueira noturna, boca seca, paroníquia, parestesias, cefaleia, pseudotumor *cerebri* (hipertensão intracraniana – mais comum quando em associação com tetraciclina), náuseas, dor abdominal, dor articular, mialgias e alterações de provas de função hepática. Em crianças, é importante salientar alterações ósseas que podem ser causadas pelo uso de retinoides, entre elas hiperostose, encurtamento de espaços intervertebrais, osteoporose, calcificação de tendões e ligamentos, adelgaçamento de ossos longos, reabsorção óssea, fechamento precoce das epífises e retardo no crescimento¹¹.

Na monitorização do tratamento, o perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídeos) deve ser dosado a cada 2 semanas nas primeiras 8 semanas e, após, a cada 6-12 semanas. Hemograma e provas de função renal (creatinina) e hepática (ALT/TGP e AST/TGO) devem ser realizados a cada 3 meses.

O medicamento deve ser interrompido se os triglicerídeos alcançarem níveis próximos a 800 mg/dl pelo risco de pancreatite. Não foram encontradas indicações precisas sobre os limites máximos para a monitorização de colesterol total e transaminases. Entretanto, estas recomendações foram adaptadas de diretrizes para outro fármaco hepatotóxico (metotrexato): elevações discretas dos níveis de transaminases são comuns. Se os níveis excederem 2 vezes o limite normal, recomenda-se aumentar a frequência das dosagens; se excederem 3 vezes o limite, deve-se considerar redução da dose e, se excederem 5 vezes o limite normal, suspender a acitretina¹³.

Em crianças, o monitoramento radiológico anual é importante para evitar alterações ósseas e consiste em exame radiológico da coluna cervical e lombar, ossos longos, mãos e punhos para a idade óssea¹¹. Em adultos com alto risco para osteoporose (ver PCDT de Osteoporose) ou idade > 60 anos, densitometria óssea também deverá ser realizada após 1 ano de tratamento e repetida anualmente.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após suspenso o tratamento, a anticoncepção das mulheres em idade fértil deve ser mantida por 3 anos.



11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica da dose prescrita e dispensada, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

O fornecimento do medicamento a crianças deve ser vinculado a uma receita atualizada com dose adequada ao peso corporal. Devem ser observadas as normas para dispensação de acitretina estabelecidas pela ANVISA.

12 CENTROS DE REFERÊNCIA

Pacientes com ictiose hereditária devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen F, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
2. Vahlquist A, Ganemo A, Virtanen M. Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):4-14.
3. DiGiovanna JJ, Robinson-Bostom L. Ichthyosis - etiology, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 1991;2003;4(2):81-95.
4. Verfaillie CJ, Vanhoutte FP, Blanchet-Bardon C, van Steensel MA, Steijlen PM. Oral liorzole vs. acitretin in the treatment of ichthyosis: a phase II/III multicentre, double-blind, randomized, active-controlled study. *Br J Dermatol.* 2007;156(5):965-73. Epub 2007 Jan 30.
5. Elder D, Elenitsas R, Johnson B Jr, Lofreda M, Miller JJ, Mille OF. *Histopatologia da pele de Lever: manual e atlas.* Barueri: Manole; 2001.
6. Bruckner-Tuderman L, Sigg C, Geiger JM, Gilardi S. Acitretin in the symptomatic therapy for severe recessive x-linked ichthyosis. *Arch Dermatol.* 1988;124(4):529-32.
7. Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C, Geiger JM, Puissant A. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. Results of an open study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6 Pt 1):982-6.
8. Steijlen PM, Van Dooren-Greebe RJ, Van de Kerkhof PC. Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol.* 1994;130(2):211-4.
9. Macbeth AE, Johnston GA. Twenty-one years of oral retinoid therapy in siblings with nonbullous ichthyosiform erythroderma. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):190-1. Epub 2007 Oct 9.
10. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JI. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol.* 1996;134(6):1023-9.
11. Brito MSA, Sant'Anna IP, Figueiroa, F. Evaluation of the side effects of acitretin on children with ichthyosis: a one-year study. *An Bras Dermatol.* 2004;79(3):283-8.
12. Zhang XB, Luo Q, Li CX, He YQ, Xu X. Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(4):221-8.
13. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):451-85.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Acitretina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **acitretina**, indicada para o tratamento de **ictioses**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora da descamação e redução das escamas;
- maior elasticidade cutânea;
- maior tolerância ao calor com tendência a melhora da sudorese.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

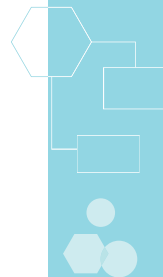
- contraindicado para gestante ou para mulheres que planejem engravidar;
- contraindicado em casos de alergia ao fármaco, à vitamina A e a seus derivados;
- efeitos adversos – dores musculares, dores nas articulações, dores de cabeça, náuseas, vômitos, secura das mucosas, perda de cabelo, sede não usual, irritação, secura nos olhos, alteração do paladar, sensibilidade aumentada à luz solar, unhas quebradiças, prisão de ventre, diarreia, cansaço, aumento do suor, elevação do colesterol e triglicerídios. Os efeitos mais raros incluem cheiro anormal da pele, alergias na pele, inflamação da garganta, inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

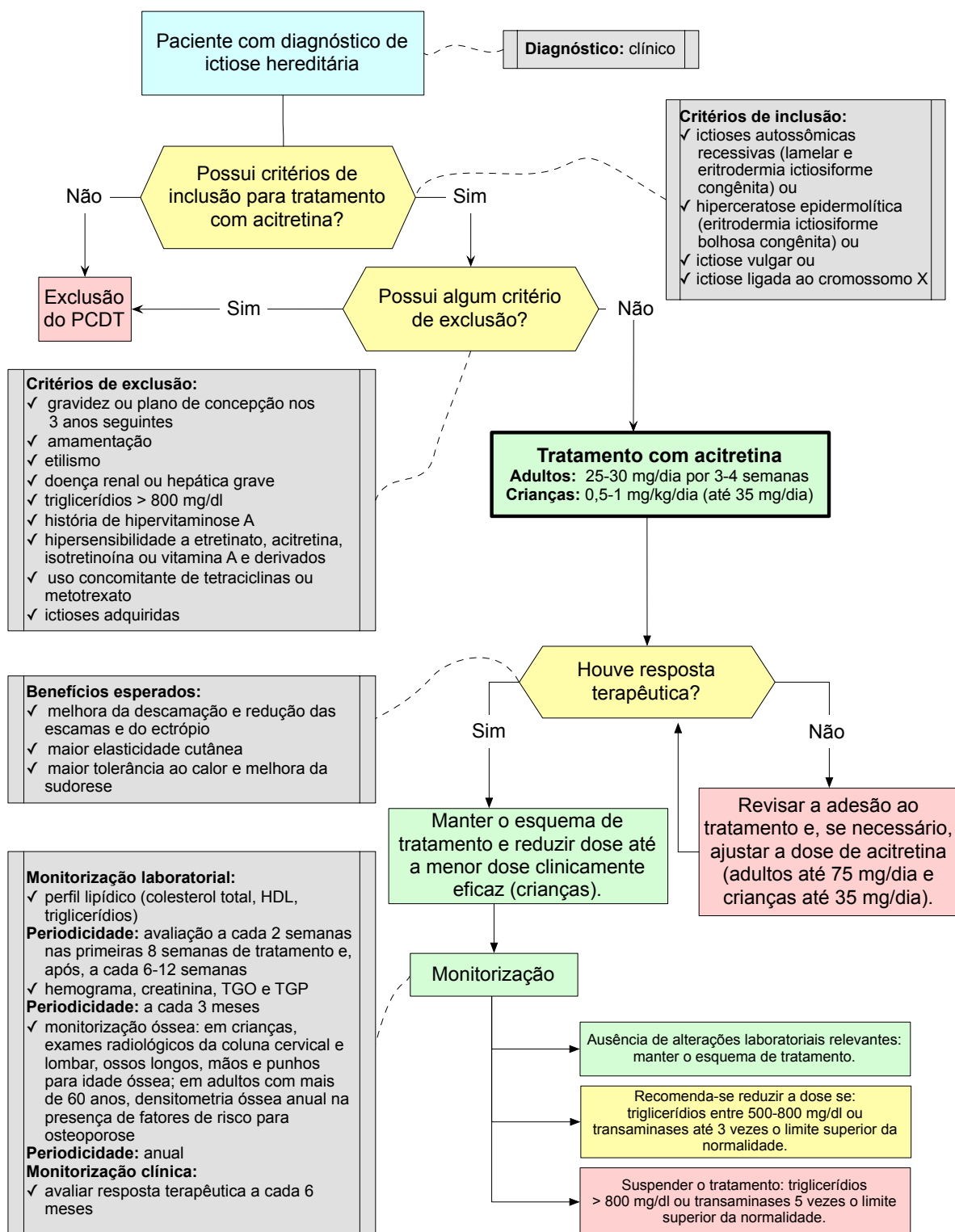
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

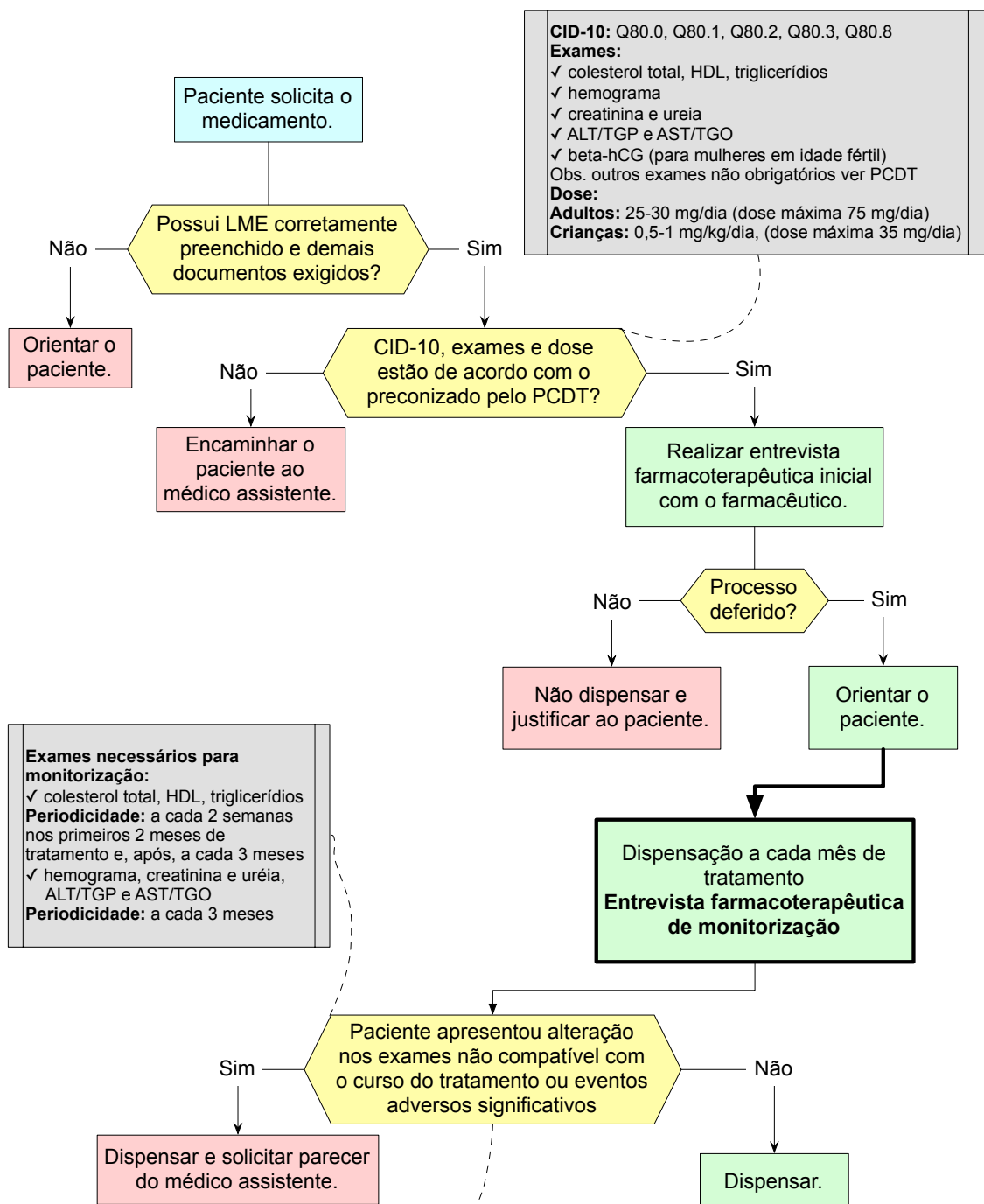
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Ictioses Hereditárias



Fluxograma de Dispensação de Acitretina Ictioses Hereditárias



* **Observação:** se ALT/TGP ou AST/TGO > 5 vezes o limite da normalidade ou triglicerídios ≈ 800 mg/dl, **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Ictioses Hereditárias

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o tipo de ictiose? (coletar informação no LME)

- ☐ Ictiose lamelar
☐ Eritrodermia ictiosiforme congênita
☐ Eritrodermia ictiosiforme bolhosa congênita
☐ Ictiose vulgar
☐ Ictiose ligada ao cromossomo X

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
☐ sim → Quais? _____
 (se doença renal ou hepática grave, hipertrigliceridemia grave (triglicerídios > 800 mg/dl), história de hipervitaminose A → critério de exclusão para uso de acitretina: reavaliar solicitação do medicamento)

2.3 Está grávida ou amamentando? ☐ não ☐ sim → critério de exclusão para uso de acitretina

2.4 Faz uso crônico de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim → critério de exclusão para uso de acitretina

2.5 Faz uso ocasional de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim → orientar sobre o risco de ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento

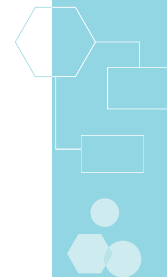
2.6 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Risco de hipertensão intracraniana com o uso concomitante de tetraciclina; risco de hepatite com o uso concomitante de metotrexato; risco de hipervitaminose A com o uso concomitante de vitamina A e outros retinoides; interação com fenitoína (reduz parcialmente a ligação proteica da fenitoína)

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos Exames Laboratoriais

Exames	Inicial	1º mês		2º mês		3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Previsão de data									
Data									
Colesterol total									
HDL									
Triglicerídeos									
Hemoglobina		XXXX	XXXX	XXXX	XXXX				
Leucócitos		XXXX	XXXX	XXXX	XXXX				
Neutrófilos		XXXX	XXXX	XXXX	XXXX				
Creatinina		XXXX	XXXX	XXXX	XXXX				
ALT/TGP		XXXX	XXXX	XXXX	XXXX				
AST/TGO		XXXX	XXXX	XXXX	XXXX				

3.1 Apresentou triglicerídeos > 800 mg/dl?

não → Dispensar

sim → Não dispensar e encaminhar ao médico assistente (o medicamento deve ser interrompido pelo risco de pancreatite)

3.2 Apresentou ALT/TGP e AST/TGO alterados?

não → Dispensar

sim → Observar os valores apresentados:

- se exceder 2 vezes o limite normal: aumentar a frequência das dosagens → dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
- se exceder 3 vezes o limite: considerar a redução da dose → dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
- se exceder 5 vezes o limite normal: suspender a acitretina → não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

Registro do Exame Radiológico Anual – Crianças (até 18 anos)

	Normal	Alterado (descrever)
Coluna cervical		
Coluna lombar		
Braços		
Pernas		
Mãos		
Punhos		

3.3 Apresentou alteração ao exame radiológico?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar ao médico assistente

Para adultos com alto risco para osteoporose (ver PCDT de Osteoporose) ou idade > 60 anos : realizar densitometria óssea anualmente



- 3.4 Apresentou densitometria óssea alterada?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
- 3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.6
- 3.6 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

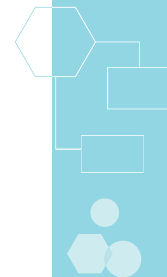
TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: queilite, alopecia, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xeroftalmia, cegueira noturna, boca seca, paroníquia, parestesias, náuseas, dor abdominal, dor articular, mialgias, cefaleia

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

* **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Peso (kg) – p/criança						
Altura (cm) – p/criança						
Dose prescrita*						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Peso (kg) – p/criança						
Altura (cm) – p/criança						
Dose prescrita*						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

* Em crianças, a dose é ajustada conforme o peso corporal. Se a dose prescrita não estiver adequada, dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente.



Guia de Orientação ao Paciente

Acitretina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ICTIOSES**.

1 DOENÇA

- Ictioses (doença da escama de peixe) são doenças que causam descamação e secura da pele e podem aparecer por todo o corpo. Também podem ocorrer calor mais intenso e aumento do suor.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora os sintomas, como descamação da pele, e proporciona maior tolerância ao calor e diminuição do suor.
- A melhora dos sintomas começa a aparecer com 10-16 semanas a partir do início do uso do medicamento.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) junto às refeições ou com um copo de leite.
- Procure tomar sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

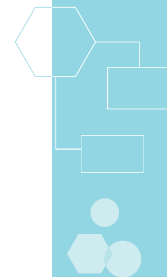
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como secura nos lábios, boca seca, descamação da palma das mãos e planta dos pés, vermelhidão nos olhos, rachaduras na pele, ressecamento da pele, coceira, queda de cabelo, unhas quebradiças, dor de cabeça, alteração da visão, dor nas juntas, enjoos.
- Se a dor de cabeça for muito forte, com alteração da visão e enjoo, comunique-se com o médico ou farmacêutico imediatamente.
- Se sentir algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo seu médico.

6 MULHERES EM IDADE FÉRTIL

- Acitretina não pode ser usada durante a gravidez, pois há risco de que o bebê nasça com problemas físicos e/ou mentais. Portanto, é muito importante que a gravidez seja evitada nesse momento. Antes do início do tratamento, procure o ginecologista para o uso correto de métodos contraceptivos.
- Mesmo após o fim do tratamento com acitretina, é proibido engravidar por até 3 anos.
- Antes de começar o tratamento, faça o teste de gravidez.

7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Existem medicamentos que não podem ser utilizados junto com acitretina, pois podem ser perigosos à saúde.
- Até mesmo complexos de vitaminas (que contenham vitamina A) comprados em farmácia não devem ser utilizados.



8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Como pode ocorrer secura dos olhos, não se deve usar lentes de contato.
- Não doe sangue durante o tratamento e até 3 anos após o término.
- Não indique ou forneça o medicamento para qualquer outra pessoa.
- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite dirigir ou operar máquinas pelo menos no início do tratamento, pois podem ocorrer problemas de visão e tonturas. Durante a noite, a visão pode ficar ainda mais prejudicada.

10 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames de laboratório: Colesterol total, HDL, triglicerídeos: a cada mês nos primeiros 3 meses e após a cada 3 meses; hemograma, creatinina, ALT/TGP e AST/TGO: a cada 3 meses; RX de ossos longos para crianças e densitometria para adultos > 60 anos: anualmente

11 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

12 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Insuficiência Adrenal Primária - Doença de Addison

Portaria SAS/MS nº 15, de 15 de janeiro de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Como fontes de busca de artigos foram consultadas as bases de dados Medline/ Pubmed e Embase e livros-texto de Medicina/Endocrinologia.

Da busca na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 14/11/2009), utilizando-se como estratégia os termos “*Addison Disease*”[Mesh] e “*Diagnosis*”[Mesh] e “*Therapeutics*”[Mesh], restringindo-se para artigos em humanos, resultaram 107 artigos. Da pesquisa adicional, utilizando-se a estratégia de busca “*Addison Disease*”[Mesh], restringindo-se para artigos em humanos, sob os tópicos “*Clinical Trial*”, “*Meta-Analysis*”, “*Practice Guideline*” e “*Randomized Controlled Trial*”, resultaram 52 artigos.

Da busca na base de dados Embase (acesso em 14/11/2009), foram usados como estratégia os termos ‘*Addison disease*’/exp e ‘*diagnosis*’/exp e ‘*drug therapy*’/exp, restringindo-se para artigos em humanos. Foram obtidos 149 artigos. Da pesquisa adicional, utilizando-se a estratégia de busca ‘*Addison disease*’/exp, restringindo-se para artigos em humanos, sob os tópicos [controlled clinical trial]/lim ou [meta analysis]/lim ou [randomized controlled trial]/lim ou [systematic review]/lim, resultaram 38 artigos.

Todos os artigos foram revisados, e os identificados como de relevância para a elaboração deste protocolo foram incluídos. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados testando mineralocorticoides ou glicocorticoides contra placebo ou glicocorticoides contra outros glicocorticoides. Portanto, foram selecionados os primeiros estudos de séries de casos, coortes de pacientes com insuficiência adrenal primária e revisões não sistemáticas sobre o assunto.

O livro *UpToDate*, versão 17.2, disponível no site www.uptodateonline.com, foi consultado. Também foram consultados os seguintes livros-texto de Endocrinologia: *Williams Textbook of Endocrinology* (Kronenberg, 11a. ed., 2008), *Greenspan’s Basic & Clinical Endocrinology* (Gardner, 8a. ed., 2007) e *Endocrinologia Clínica* (Vilar, 3a. ed., 2006).

2 INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenal primária (doença de Addison) ocorre quando o córtex da glândula adrenal deixa de produzir os hormônios cortisol e aldosterona. É condição pouco frequente, com prevalência entre 0,45-11,7 casos por 100.000 habitantes¹⁻³. Após a introdução de terapia antituberculosa eficaz, a autoimunidade tornou-se a principal causa de insuficiência adrenal primária em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos e na Europa, a adrenalite autoimune é responsável por 68%-94% dos casos^{4,5}. No Brasil, estudo realizado em São Paulo demonstrou que a etiologia autoimune é a mais prevalente (39%), seguida de paracoccidiodomicose (28%), de tuberculose (11%) e de adrenoleucodistrofia (7,3%)⁶. Outras causas de insuficiência adrenal primária são infecções virais, histoplasmoze, hiperplasia adrenal congênita, neoplasias malignas metastáticas, hemorragia adrenal e medicamentos⁴.

Identificação precoce da condição e tratamento medicamentoso adequado são fundamentais para salvar a vida dos pacientes com insuficiência adrenal primária⁷.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E27.1 Insuficiência adrenocortical primária
- E27.4 Outras insuficiências adrenocorticais e as não especificadas

Consultores: José Miguel Dora, Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

Para que a insuficiência adrenal primária se manifeste, 90% do tecido funcional do córtex adrenal deve estar comprometido. A insuficiência adrenal primária (doença de Addison) pode manifestar-se de forma aguda ou crônica. A forma de apresentação do quadro depende da velocidade com que a perda de córtex adrenal funcional ocorre. Pacientes com doença de Addison de instalação aguda, que perderam rapidamente a função adrenal, têm quadro clínico mais exuberante. Pacientes com a forma crônica (com instalação insidiosa) têm, inicialmente, manifestações mais sutis das deficiências hormonais. Entretanto, tanto pacientes com a apresentação aguda quanto pacientes com a forma crônica tendem a apresentar deficiência de corticoides adrenais. As manifestações clínicas mais comuns são dor abdominal, fraqueza, emagrecimento, hiperpigmentação cutânea, hipotensão postural, hiperpotassemia, hiponatremia, acidose metabólica, anemia e eosinofilia^{5,8}. Todavia, tais manifestações podem ser inespecíficas, ocasionando retardo na suspeita do diagnóstico^{6,8}.

4.2 LABORATORIAL

O diagnóstico de insuficiência adrenal primária pode ser feito apenas com dosagens séricas basais de cortisol, que vai mostrar-se reduzido, e de ACTH, que compensatoriamente aumenta^{8,9}. Na presença de ACTH elevado, níveis séricos basais de cortisol $< 3 \mu\text{g/dl}$ já indicam insuficiência adrenal, enquanto níveis $> 16 \mu\text{g/dl}$ excluem o diagnóstico. Se houver dificuldade na interpretação ou na dosagem do ACTH sérico, pode ser realizado teste de estímulo com $250 \mu\text{g}$ de ACTH por via intravenosa ou intramuscular, com dosagens de cortisol sérico aos 30 e 60 minutos da injeção. No teste de estímulo com ACTH, valor de cortisol sérico $> 18 \mu\text{g/dl}$ afasta o diagnóstico. Alternativamente o diagnóstico pode ser feito através de dosagens séricas da atividade da renina (aumentada) e da aldosterona (baixa)⁹.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com quadro clínico sugestivo e que apresentarem diagnóstico laboratorial de insuficiência adrenal, segundo um dos critérios abaixo:

- cortisol $< 3 \mu\text{g/dl}$ e ACTH $> 45 \text{ pg/ml}$;
- cortisol $< 18 \mu\text{g/dl}$ após teste de estímulo com $250 \mu\text{g}$ de ACTH (intravenoso ou intramuscular);
- renina plasmática acima do valor de referência e aldosterona no limite inferior ou abaixo do valor de referência.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- cortisol $< 3 \mu\text{g/dl}$ e ACTH $< 45 \text{ pg/ml}$ ou sem dosagem de ACTH concomitante;
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

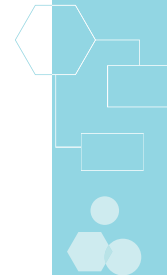
7 CASOS ESPECIAIS

Em gestantes, para evitar a exposição fetal excessiva aos glicocorticoides, o tratamento é realizado preferencialmente com medicamento metabolizável pela placenta (tais como prednisona, prednisolona ou hidrocortisona). Devido ao aumento da necessidade de corticoide na gravidez, sugere-se que neste período sejam utilizadas doses um pouco mais elevadas de glicocorticoides (cerca de $7,5 \text{ mg/dia}$ de prednisona ou prednisolona)¹⁰. Na indução do parto, o uso de hidrocortisona em dose de estresse deve ser considerado.

8 TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com insuficiência adrenal primária tem por objetivo suprir a deficiência de glicocorticoide e mineralocorticoide. A prescrição de glicocorticoide e fludrocortisona não se baseia em dados de ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos, mas em séries de casos de pacientes com a condição^{6,11}.

É consenso entre especialistas que o tratamento de reposição de glicocorticoide deve ter posologia prática, que deve mimetizar o ritmo circadiano de secreção do cortisol, minimizando os efeitos adversos. Nas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, não foram identificadas comparações diretas entre os diferentes regimes de reposição de glicocorticoides no tratamento da insuficiência adrenal primária. No



tratamento crônico, a preferência é pelo uso de prednisona ou prednisolona, glicocorticoides com pequeno efeito mineralocorticoide e menor incidência de miopatia do que os glicocorticoides fluorados (como a dexametasona)¹².

O uso da fludrocortisona toma por base relatos de casos que demonstraram a efetividade do medicamento em salvar a vida dos pacientes com insuficiência adrenal primária¹¹. O primeiro relato do uso do medicamento, publicado, em 1955, por Hamwi e cols.¹³, indicou que a recém-sintetizada fludrocortisona¹⁴, em uma série de 10 pacientes, apresentou claramente o benefício e a efetividade clínica e laboratorial do medicamento para o tratamento desta condição.

Além do cortisol e da aldosterona, a glândula adrenal normofuncionante também produz andrógenos. O principal andrógeno sintetizado pela adrenal é a de-hidro-hepiandrosterona (DHEA). A base teórica dá suporte à proposição de tratamento com DHEA para pacientes com doença de Addison. Apesar de resultados promissores em 2 ensaios clínicos randomizados de curta duração, com poucos pacientes, que mostraram melhora na qualidade de vida dos pacientes com insuficiência adrenal tratados com DHEA^{15,16}, estudos com maior número de pacientes e com seguimento de mais longa duração (1 ano de seguimento) mostraram que os benefícios da suplementação de DHEA em pacientes com insuficiência adrenal são limitados¹⁷, necessitando ainda de mais estudos para justificar sua recomendação.

8.1 FÁRMACOS

Glicocorticoides

- Dexametasona: elixir 0,1 mg/ml; comprimido de 4 mg; solução injetável de 4 mg/ml
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Prednisolona: solução oral de 1,34 mg/ml
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg

Mineralocorticoide

- Fludrocortisona: comprimido de 0,1 mg

A Tabela 1 indica as potências biológicas dos esteroides sintéticos em relação ao cortisol.

Tabela 1 - Potências Biológicas dos Esteroides Sintéticos em relação ao Cortisol

Esteróide	Atividade anti-inflamatória ¹²	Retenção salina ⁷	Supressão do eixo hipotálamo-hipófise ¹²
Cortisol/hidrocortisona	1	1	1
Fludrocortisona	12	125	12
Prednisona	3	0,8	4
Prednisolona	3	0,8	4
Dexametasona	26	0	17

* A produção diária de cortisol é estimada em 7-9 mg/m² em neonatos¹⁸, em 6-7 mg/m² em crianças e adolescentes¹⁹ e em 10-15 mg em adultos²⁰.

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Glicocorticoides

O tratamento com glicocorticoides deve ser feito com a menor dose possível para manter o controle dos sintomas. Prednisolona e prednisona são os glicocorticoides mais frequentemente empregados, devendo ser usados na menor dose necessária. Muitos pacientes conseguem controle satisfatório dos sintomas com doses de 2,5 a 3,75 mg/dia de prednisona/prednisolona. Os glicocorticoides disponíveis para o tratamento da insuficiência adrenal são dexametasona, prednisona, prednisolona e hidrocortisona.



Dexametasona deve ser administrada por via oral, intramuscular ou intravenosa, em dose única diária.

- Dose inicial em crianças: 0,27 mg/m²/dia²¹
- Dose inicial em adultos: 0,25-0,75 mg/dia

Prednisona deve ser administrada por via oral, em dose única diária.

- Dose inicial em crianças: 2,5-4 mg/m²/dia²²
- Dose inicial em adultos: 2,5-7,5 mg/dia

Prednisolona deve ser administrada por via oral, em dose única diária.

- Dose inicial em crianças: 2-3 mg/m²/dia^{22,23}
- Dose inicial em adultos: 2,5-7,5 mg/dia

Hidro cortisona deve ser administrada por via intramuscular ou intravenosa.

- Dose inicial em crianças: 12-18 mg/m²/dia (em estresse/crise adrenal: 60-100 mg/m²/dia).
- Dose inicial em adultos: 20 mg/dia (em estresse/crise adrenal: 200-300 mg/dia)

Mineralocorticoide

O tratamento com mineralocorticoide (fludrocortisona) deve ser feito com o objetivo de normalizar a volemia e corrigir os distúrbios de sódio e potássio. A dose de manutenção é normalmente de 0,1 mg/dia.

Fludrocortisona deve ser administrada por via oral, em dose única diária.

- Em crianças: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,3 mg/dia)
- Em adultos: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,4 mg/dia)

Na Tabela 2, encontram-se listados os glicocorticoides usados no tratamento da insuficiência adrenal primária.

Tabela 2 - Glicocorticoides Usados no Tratamento da Insuficiência Adrenal Primária

Esteróide	Dose-equivalente em crianças (mg/m ² /dia) ²²	Dose-equivalente em adultos (mg/dia) ¹²	Dose ao dia	Meia-vida (horas) ¹²	Via de administração
Hidro cortisona	10 - 18	20	2-4	12	IV, IM
Prednisona	2,5 - 4	5	1	12 - 36	VO
Prednisolona	2-3	5	1	12 - 36	VO
Dexametasona	0,27	0,7	1	> 48	IV, IM, VO

IV = intravenoso; IM = intramuscular; VO = via oral.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento com glicocorticoide e mineralocorticoide deve ser feito por toda a vida.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento melhora os sintomas da deficiência de glicocorticoide e mineralocorticoide e a qualidade de vida e reduz complicações relacionadas à insuficiência adrenal. O tratamento da insuficiência adrenal primária é considerado *life-saving* para a condição.

9 MONITORIZAÇÃO

É importante que em todas as consultas sejam avaliados sinais clínicos de excesso de glicocorticoide, como fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fâcies de lua cheia, fraqueza muscular proximal e hipertensão. O excesso de glicocorticoide (sobretreatamento) tem impacto negativo, podendo levar a osteoporose, miopatia, hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes melito, esteato-hepatite, infecções oportunistas, catarata e, em crianças, prejuízo ao crescimento¹².

O intervalo entre as consultas é de 2 a 6 meses, devendo-se levar em consideração os dados clínicos e a realização de exames laboratoriais. Para acompanhamento da reposição de mineralocorticoide, devem ser

dosados renina plasmática, sódio e potássio séricos. Os objetivos do tratamento são normalizar o sódio (135-145 mEq/l) e o potássio (3,5-5,5 mEq/l), mas não suprimir a renina, mantendo a pressão arterial normal. Supressão da renina ou hipertensão podem indicar excesso de mineralocorticoide, sendo necessária revisão da dose de fludrocortisona.

É fundamental, para o caso de necessidade de atendimento médico emergencial, que todo paciente com insuficiência adrenal porte identificação (pulseira, corrente ou cartão) que informe sua condição e que contenha instruções de medidas a serem tomadas.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(6):757-61.
2. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. *Postgrad Med J*. 1997;73(859):286-8.
3. Laureti S, Vecchi L, Santeusano F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(5):1762.
4. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1598-604.
5. Nerup J. Addison's disease: clinical studies. A report fo 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1974;76(1):127-41.
6. Silva RC, Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, Alvarenga DB, et al. [Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48(5):724-38. Epub 2005 Mar 7. Portuguese.
7. Stewart PM. The Adrenal Cortex. In: Larsen PR, Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th edition. Philadelphia: Saunders (Elsevier); 2008. p. 491-551.
8. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol Metab*. 1985;14(4):947-76.
9. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(1):259-64.
10. Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(7):698-702.
11. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(9):1283-91.
12. Trikudanathan S, McMahon GT. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(5):262-71. Epub 2008 Mar 18.
13. Hamwi GJ, Goldberg RF. Clinical use of fludrocortisone acetate; preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1955;159(17):1598-601.
14. Liddle GW, Pechet MM, Bartter FC. Enhancement of biological activities of corticosteroids by substitution of halogen atoms in 9 alfa position. *Science*. 1954;120(3117):496-7.
15. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1013-20.
16. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4650-6.
17. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(2):400-9. Epub 2007 Nov 13.

18. Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, Rogol AD, Kerrigan JR. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(2):458-63.
19. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr.* 1990;117(6):892-6.
20. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):39-45.
21. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. *Pediatrics.* 2000;106(4):767-73.
22. Kater CE. Hiperplasia adrenal congênita: como diagnosticar e tratar. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti N, Lyra R, Moura E, et al., editores. *Endocrinologia clínica.* 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 451-8.
23. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. *J Pediatr.* 2003;143(3):402-5.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Fludrocortisona

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **fludrocortisona**, indicada para o tratamento de **insuficiência adrenal primária - doença de Addison**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- para a deficiência mineralocorticoide, a fludrocortisona salva a vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- efeitos adversos fetais com o uso do medicamento em doses usuais durante a gravidez ainda não foram relatados; entretanto, caso engravide, devo avisar o médico;
- efeitos adversos já relatados – náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio e insuficiência cardíaca congestiva;
- contraindicado para casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao medicamento;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

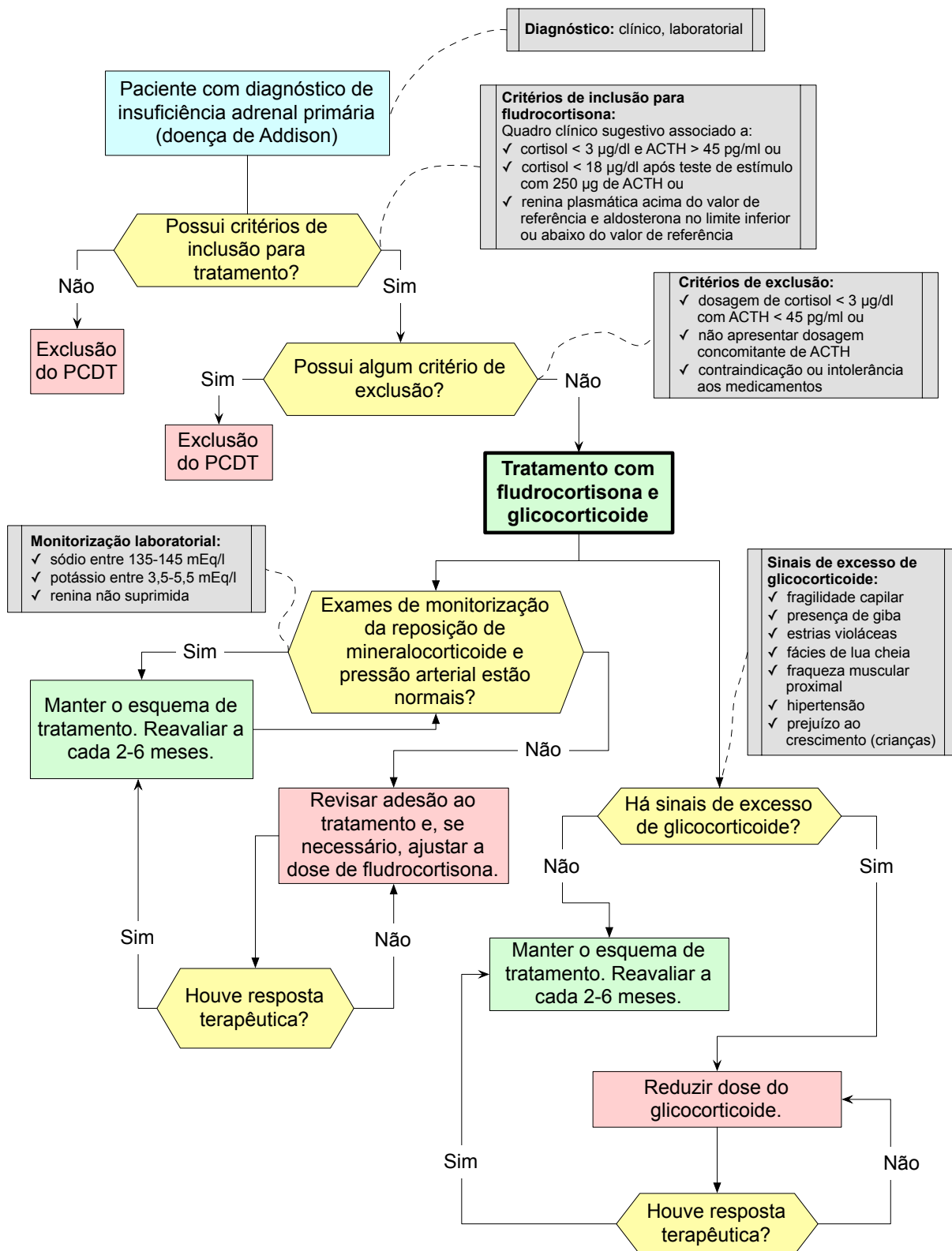
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

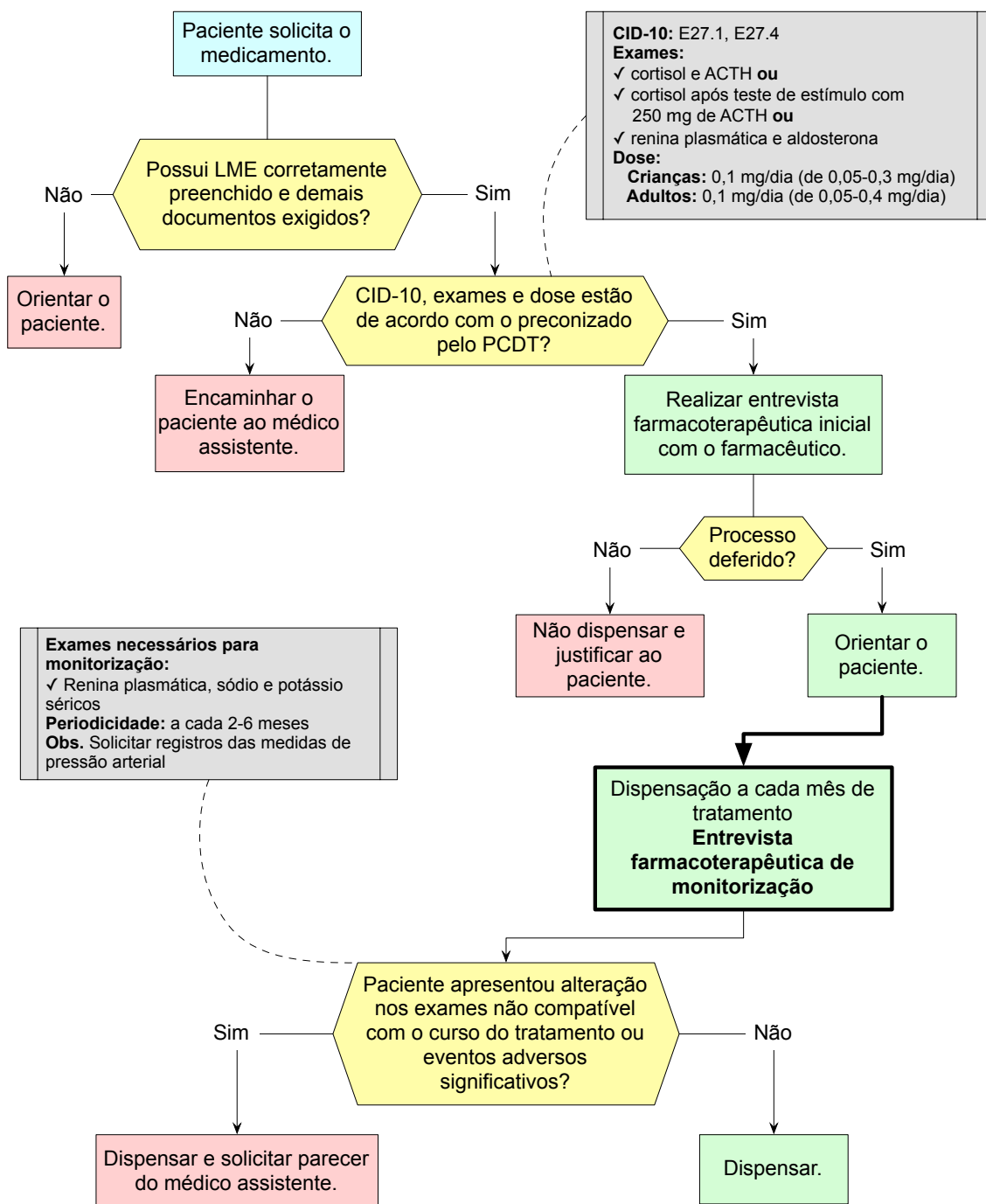
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Insuficiência Adrenal Primária - Doença de Addison



Fluxograma de Dispensação de Fludrocortisona Insuficiência Adrenal Primária - Doença de Addison



Ficha Farmacoterapêutica

Insuficiência Adrenal Primária - Doença de Addison

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa da insuficiência adrenal primária? (coletar informação no LME)

- ☐ Adrenalite autoimune
- ☐ Paracoccidioidomicose
- ☐ Tuberculose
- ☐ Adrenoleucodistrofia
- ☐ Infecções virais
- ☐ Histoplasmose
- ☐ Hiperplasia adrenal congênita
- ☐ Neoplasias malignas metastáticas
- ☐ Hemorragia adrenal
- ☐ Uso de medicamentos
- ☐ Pós-operatório
- ☐ Indeterminada

2.2 Está grávida?

- ☐ não
- ☐ sim → preferir tratamento com prednisona, prednisolona ou hidrocortisona, com doses um pouco mais elevadas de glicocorticoides (cerca de 7,5mg/dia de prednisona ou prednisolona); se prescrição de dexametasona ou fludrocortisona, reavaliar solicitação

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
- ☐ sim → Quais? _____

2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____**3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO****Exames Laboratoriais***

	Inicial	2º mês	4º mês	6º mês	8º mês	10º mês	12º mês
Data prevista							
Data							
Renina plasmática							
Sódio sérico							
Potássio sérico							

* A periodicidade dos exames pode variar de 2-6 meses.

3.1 Encontram-se dentro da normalidade as dosagens de sódio (135-145 mEq/l) e potássio (3,5-5,5 mEq/l)?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Dispensar

3.2 Houve supressão de renina ou hipertensão?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (pode indicar excesso de mineralocorticoide: revisar a dose de fludrocortisona)

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao efeito adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas:

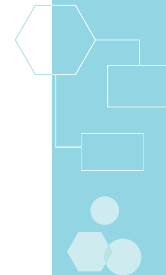
Fludrocortisona: náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, falta de ar

Glicocorticoides*: fragilidade capilar, presença de giba (corcunda), estrias violáceas, fácies de lua cheia, fraqueza muscular proximal, hipertensão

* Quando o paciente utilizar glicocorticoide associado a fludrocortisona, questionar o aparecimento de eventos adversos de ambos os medicamentos.

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

* **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação: (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Fludrocortisona

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA - DOENÇA DE ADDISON.**

1 DOENÇA

- A doença ocorre quando a glândula adrenal não consegue produzir os hormônios cortisol e aldosterona.
- Existem várias causas, tais como processos autoimunes, doenças infecciosas (paracoccidiodomicose, tuberculose, histoplasmose, infecções virais), doenças genéticas (adrenoleucodistrofia, hiperplasia adrenal congênita), tumores.
- Os sintomas da doença incluem dor abdominal, fraqueza, emagrecimento e tontura ao levantar-se rapidamente.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da doença e a qualidade de vida dos pacientes e reduz as complicações. O tratamento da insuficiência adrenal primária salva a vida do paciente.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos sem mastigar, com a ajuda de um líquido. Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

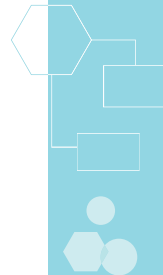
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Todo paciente com insuficiência adrenal deve ter consigo identificação (pulseira, corrente ou cartão) que informe a sua condição de saúde e que contenha instruções de medidas a serem tomadas. Isto é importante para o caso de necessidade de atendimento médico emergencial.

7 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.



8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: renina plasmática, sódio e potássio séricos. Periodicidade: a cada 2-6 meses, conforme orientação médica

9 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Insuficiência Pancreática Exócrina

Portaria SAS/MS nº 57, de 29 de janeiro de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise da eficácia dos tratamentos específicos da insuficiência pancreática exócrina atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases Medline/Pubmed e Cochrane, incluindo-se metanálises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até 1 de outubro de 2009.

Na base Medline/Pubmed, foi pesquisada a palavra-chave *Pancreatitis, Chronic* [Mesh], limitada a *Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial*. Foram encontrados 15 artigos; contudo, apenas um era relevante quanto às intervenções farmacológicas registradas na ANVISA.

Na base Cochrane, utilizou-se a palavra-chave *Pancreatitis, Chronic*.

Também foram utilizados, na revisão, os principais livros-texto de Gastroenterologia, assim como referências de ensaios clínicos constantes nesses livros e o sítio de consultas online www.uptodate.com.

2 INTRODUÇÃO

A digestão e a absorção dos alimentos ingeridos são processos complexos que envolvem pelo menos 3 fases. A primeira é a fase luminal, em que os alimentos são digeridos na luz do tubo digestivo por enzimas presentes em secreções ou na borda em escova do epitélio intestinal. A segunda fase é a absorptiva, em que há fluxo dos nutrientes da luz do tubo digestivo para o meio interno. Na terceira fase, os nutrientes alcançam a circulação sanguínea¹. O pâncreas exerce papel fundamental na fase luminal da digestão, pois secreta, para a luz intestinal, diversas enzimas fundamentais para esta fase. Há grande reserva funcional, sendo que a má-absorção de gordura e proteínas não é aparente até que haja diminuição para menos de 10% na função pancreática exócrina².

A principal causa de deficiência pancreática exócrina não genética é a pancreatite crônica. Outras causas menos frequentes são os tumores pancreáticos, quando causam obstrução do ducto pancreático, e as pancreatectomias totais ou subtotais.

A incidência anual da pancreatite crônica tem sido estimada entre 2-9 casos por 100.000 habitantes por ano³.

O quadro clínico típico da má-absorção é a presença de esteatorreia (fezes claras, acinzentadas, volumosas, com cheiro forte, algumas vezes com gotas de gordura visíveis) associada à perda de peso a despeito de uma ingestão nutricional adequada². Alguns raros casos apresentam deficiências de vitaminas lipossolúveis, especialmente da vitamina D, com possibilidade de desenvolvimento de osteopenia e osteoporose.

O objetivo do tratamento é o controle dos sintomas, principalmente da esteatorreia e da desnutrição. A normalização completa da absorção de gorduras é de difícil alcance na prática clínica, não oferece benefícios adicionais e não depende apenas do aumento progressivo da dose de enzimas⁴. A insuficiência pancreática causa dificuldades na digestão de proteínas e carboidratos, mas o principal problema é a digestão das gorduras alimentares. Portanto, a reposição de lipase em casos de má-absorção de origem pancreática normalmente é suficiente para a melhora dos sintomas má-absorptivos descritos, embora a maioria das apresentações comerciais inclua amilase e protease junto com lipase.

Consultores: Guilherme Becker Sander, Luiz Edmundo Mazzoleni, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Os suplementos enzimáticos são normalmente inativados pelo pH ácido no estômago ou destruídos por proteases. Para superar este problema, existem duas alternativas. A primeira é a associação de enzimas pancreáticas com a supressão da produção ácida através de antagonistas H₂ ou de inibidores da bomba de prótons². A segunda é a utilização de enzimas pancreáticas preparadas para dissolução entérica. Em casos refratários, as duas medidas podem ser utilizadas em conjunto.

Pacientes com insuficiência pancreática exócrina secundária à fibrose cística devem ser tratados de acordo com o Protocolo e Diretrizes Terapêuticas de Fibrose Cística - Enzimas Pancreáticas.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- K86.0 Pancreatite crônica induzida pelo álcool
- K86.1 Outras pancreatites crônicas
- K90.3 Esteatorreia pancreática

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esteatorreia é clínico e laboratorial. Os exames laboratoriais mais comuns são dosagem da excreção fecal de gorduras em 72 horas e pesquisa qualitativa da gordura fecal (com a coloração de Sudan III). O primeiro teste está em desuso, pois é difícil de ser executado e a quantidade de gordura ingerida pelo paciente precisa ser quantificada por pelo menos 6 dias.

Vários exames podem servir como diagnóstico de pancreatite crônica. Pelas diferenças de sensibilidade e especificidade, além das diferenças de complexidade e risco para o paciente, sugere-se uma abordagem diagnóstica racional na investigação da pancreatite crônica⁵. A avaliação deve ser iniciada por radiografia simples de abdômen, em que a presença de calcificações no parênquima pancreático é diagnóstica de pancreatite crônica. Recomenda-se, ainda, a realização de ultrassonografia abdominal, que serve tanto para investigação diagnóstica quanto para exclusão de complicações. Se a radiografia simples de abdômen e a ultrassonografia não forem diagnósticas, sugere-se a realização de tomografia computadorizada abdominal em caso de forte suspeita clínica.

Uma minoria dos pacientes com pancreatite crônica apresenta radiografia simples de abdômen, ultrassonografia e tomografia computadorizada normais. Nestes casos, pode ser necessária a realização de colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ou de ultrassonografia endoscópica⁵. Como a CPER é um exame que apresenta até 5% de complicações, ela tem sido substituída por colangiopancreatografia por ressonância magnética, método diagnóstico não invasivo, que também pode visualizar a morfologia dos ductos e do parênquima pancreático. No entanto, CPER e colangiopancreatografia por ressonância não conseguem diagnosticar pancreatites crônicas sem anormalidades ductais significativas.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

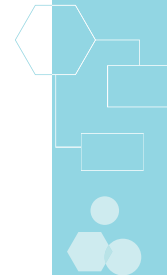
Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem esteatorreia (com pesquisa qualitativa da gordura fecal positiva pela coloração de Sudan III ou dosagem da excreção fecal de gorduras em 72 horas > 6 g/dia) associada a pelo menos um dos critérios abaixo⁵:

- raio X simples de abdômen mostrando calcificações salpicadas e difusas no parênquima pancreático;
- ultrassonografia de abdômen mostrando dilatação do ducto pancreático principal acima de 0,4 cm, cistos ou calcificações parenquimatosas;
- tomografia computadorizada de abdômen mostrando dilatação ductal, cistos ou calcificações no parênquima;
- colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) ou colangiopancreatografia por ressonância magnética mostrando dilatação, estenoses ou defeitos de enchimento no ducto pancreático principal associados a alterações em pelo menos 3 ramos colaterais;
- laudo cirúrgico descrevendo ressecção pancreática subtotal ou total.

Em casos de câncer pancreático ou ressecções pancreáticas por outras indicações, os critérios de inclusão são clínicos (presença de esteatorreia).

6 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- Hipersensibilidade aos componentes do medicamento (proteína de suínos)



7 TRATAMENTO

Uma revisão sistemática publicada em 2009⁶ avaliou o tratamento de reposição enzimática na pancreatite crônica em 619 artigos, dos quais apenas 4 foram incluídos na análise. Não foram encontrados estudos que tivessem comparado a eficácia de diferentes suplementos comerciais. A suplementação de enzimas melhorou a absorção de gorduras quando comparada ao placebo, embora a absorção total não tenha sido alcançada. A revisão concluiu que a complementação de enzimas melhora, mas não elimina a esteatorreia.

Aventou-se a possibilidade de que reposição de pancrelipase pudesse ser benéfica também em aliviar a dor que acompanha os casos de pancreatite crônica. A base teórica seria que a reposição de enzimas pancreáticas poderia gerar uma retroalimentação negativa no estímulo para a secreção pancreática, levando a uma diminuição na pressão nos ductos pancreáticos e, assim, a uma diminuição da dor⁷. Nos anos 80, foram publicados 2 estudos, um com 19 e outro com 20 pacientes, que mostraram o benefício da reposição enzimática no manejo da dor^{8,9}. Os dois estudos foram cruzados, controlados por placebo, cegos e randomizados. Contudo, graves problemas metodológicos foram encontrados. Além de serem cruzados, sendo que um dos estudos não apresentou período de *wash-out* e incluiu pequeno número de pacientes, houve curto período de seguimento e o sintoma dor não foi avaliado por questionário de sintomas validado. Os estudos também não foram adequadamente descritos, não constando a quantidade de enzimas administrada nem uma descrição detalhada da forma como os dados foram analisados. Em um deles⁹, houve benefício apenas em um subgrupo de 9 pacientes, não estando descrita a análise de todos os pacientes em conjunto. A reanálise desse estudo por outro grupo não mostrou melhora da dor com o uso de enzimas¹⁰.

Outros 4 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos foram realizados após esses 2 estudos iniciais¹¹⁻¹⁴. Totalizando, em conjunto, 150 pacientes, nenhum deles encontrou melhora da dor com a utilização de enzimas pancreáticas. A metanálise de todos esses estudos, publicada em 1997, não observou benefício do uso de enzimas pancreáticas no alívio da dor da pancreatite crônica¹⁰. Não existem provas conclusivas de que a reposição enzimática possa melhorar a dor da pancreatite crônica.

O tratamento deve ser realizado de forma a diminuir a esteatorreia e a manter um estado nutricional adequado. A quantidade de enzimas necessária para alcançar tais objetivos é variada.

7.1 FÁRMACOS

- Pancreatina: cápsulas de 10.000 UI e 25.000 UI de lipase
- Pancrelipase: cápsulas de 4.500 UI, 12.000 UI, 18.000 UI e 20.000 UI de lipase

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Pancreatina ou pancrelipase: 9.000 UI a 50.000 UI nas 3 principais refeições e 4.500 UI a 25.000 UI em 2 refeições adicionais

Recomenda-se iniciar com uma dose de lipase de 9.000 UI por refeição e titular, de acordo com a resposta terapêutica, até uma dose de 48.000 UI a 50.000 UI por refeição. Nos lanches diários, deve-se tomar metade da dose preconizada para as principais refeições. As cápsulas devem ser ingeridas com bastante líquido e não podem ser amassadas ou mastigadas. Não devem permanecer na boca porque podem provocar irritação da mucosa e estomatite. Para pacientes que não obtiverem resposta com a dose máxima, outras alternativas devem ser tentadas, como o fracionamento das refeições e o uso simultâneo de antagonistas dos receptores H2 ou de inibidores da bomba de prótons, a fim de maximizar o efeito enzimático através da adequação do pH intraluminal no sítio de ação⁷. A dose em UI é baseada na quantidade de lipase presente na formulação.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento será contínuo, por tempo indeterminado.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora da esteatorreia
- Manutenção de bom estado nutricional



8 MONITORIZAÇÃO

A monitorização da melhora da esteatorreia deve ser feita semestralmente através de anamnese e da avaliação do estado nutricional, o que inclui medida do índice de massa corporal a fim de otimizar a dose do medicamento.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marsh M, Riley, SA. Maldigestion and malabsorption. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003. p. 1471-95.
2. Milovic V, Mason JB. Overview of the treatment of malabsorption. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 5]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topicdo?topicKey=~9L2MtFdXuV7w2>.
3. Kocher HM. Chronic pancreatitis. *Am Fam Physician*. 2008;77(5):661-2.
4. O'Keefe SJ, Cariem AK, Levy M. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(4):319-23.
5. Owyang C. Chronic pancreatitis. In: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell DW, editors. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 2061-90.
6. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(3):235-46. Epub 2008 Nov 8.
7. Fosmark CE. Chronic pancreatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p. 1271-308.
8. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1983;28(2):97-102.
9. Slaff J, Jacobson D, Tillman CR, Curington C, Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology*. 1984;87(1):44-52.
10. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(11):2032-5.
11. Malesci A, Gaia E, Fioretta A, Bocchia P, Ciravegna G, Cantor P, et al. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:392-8.
12. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*. 1986;21(1):104-8.
13. Mössner J, Secknus R, Meyer J, Niederau C, Adler G. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion*. 1992;53(1-2):54-66.
14. Larvin M, McMahon M, Thomas WEG, Puntis MCA. Creon (enteric-coated pancreatin microspheres) for the treatment of pain in chronic pancreatitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Gastroenterology*. 1991;100:A283.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Pancreatina e Pancrelipase

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **pancreatina** e **pancrelipase**, indicadas para o tratamento de **insuficiência pancreática exócrina**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora do cheiro e da quantidade de gordura nas fezes (esteatorreia);
- manutenção de bom estado nutricional.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico sem interromper o tratamento;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou à proteína de suínos;
- a cápsula não deve ser rompida, pois o contato do pó com a pele pode causar irritação e a inalação pode causar falta de ar;
- reações adversas mais comuns, mas com baixa ocorrência – náuseas, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele;
- doses extremamente altas têm sido associadas com aumento do ácido úrico na urina (hiperuricosúria) e no sangue (hiperuricemia).

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

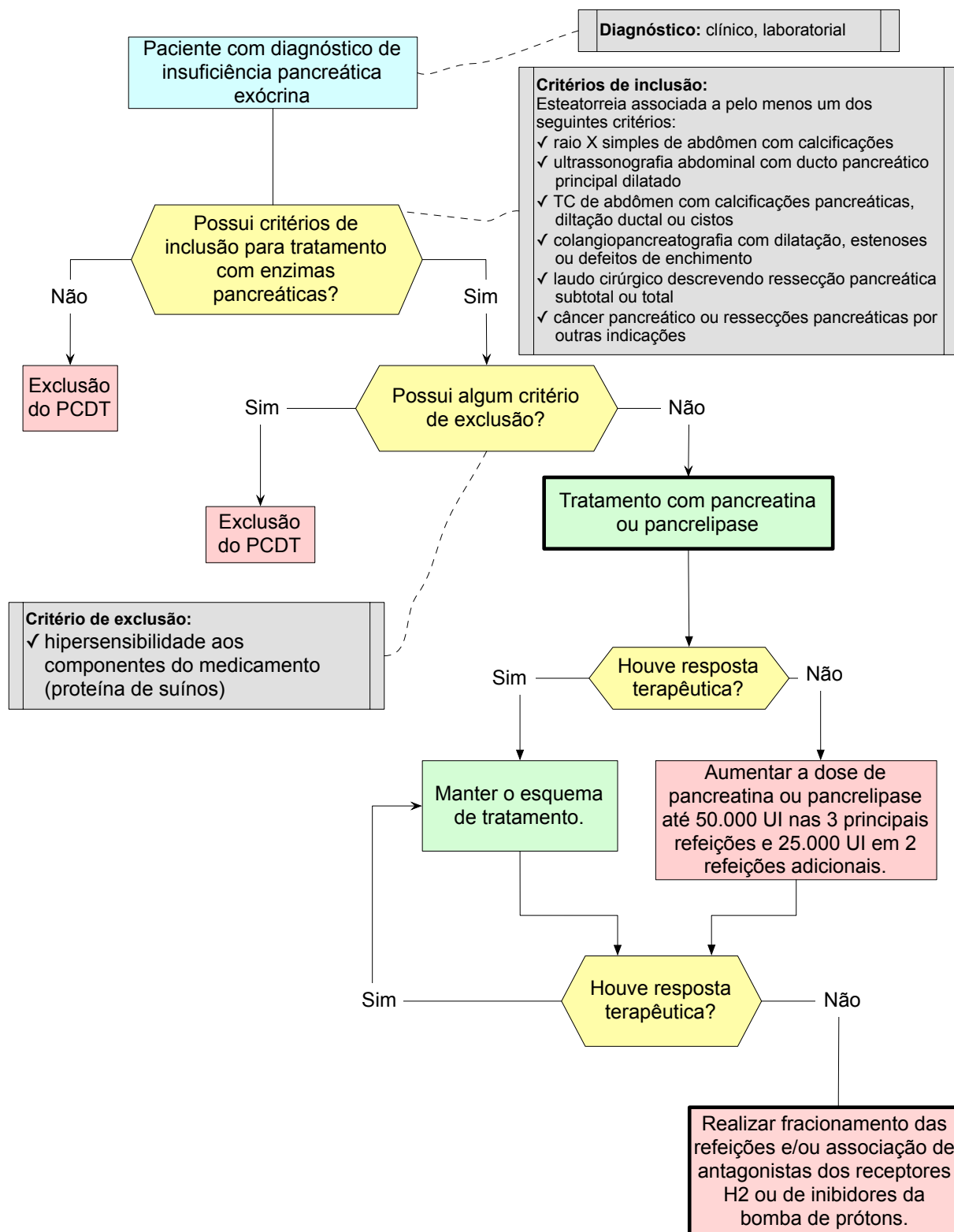
Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ☐ Pancreatina
☐ Pancrelipase

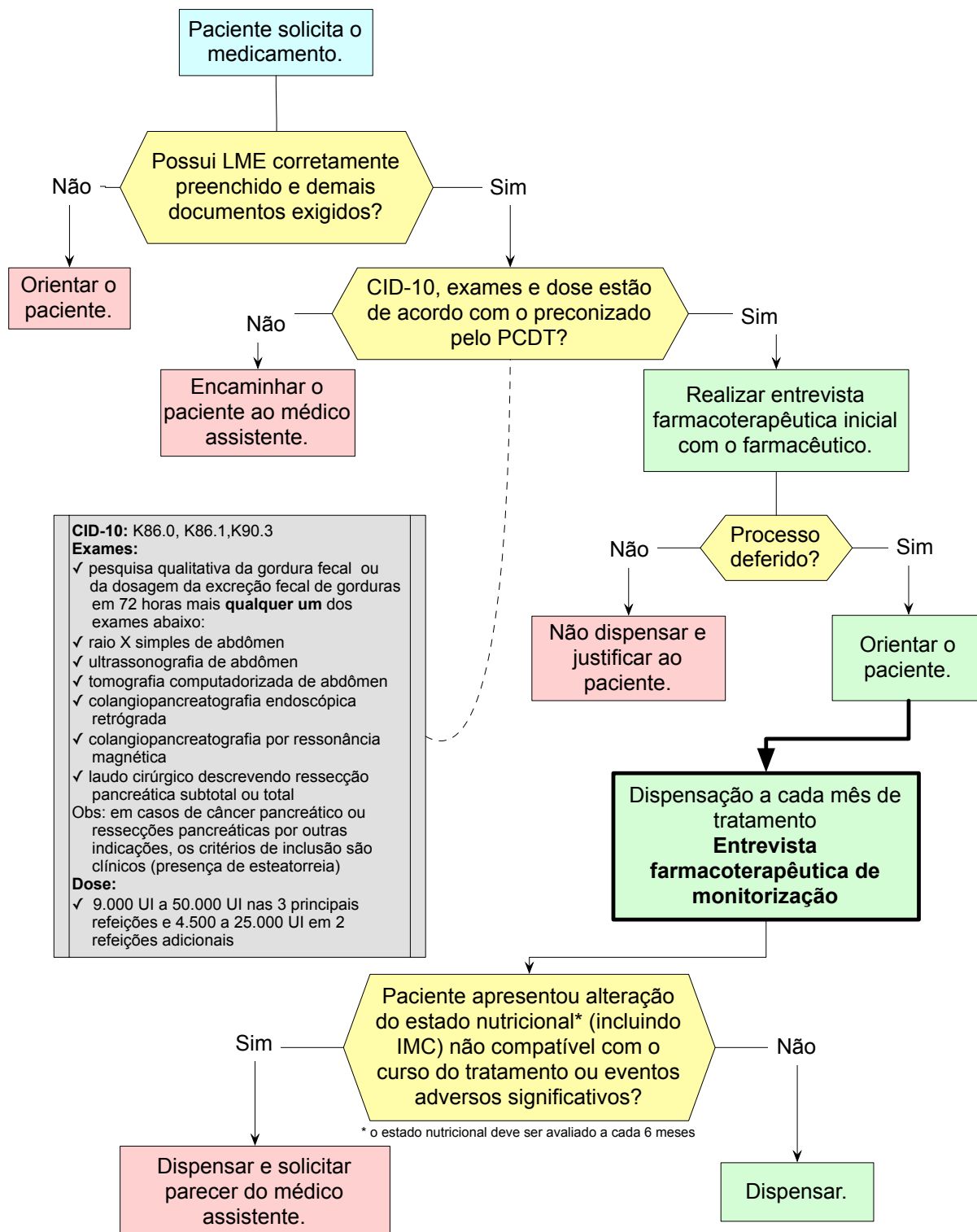
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Fluxograma de Tratamento Insuficiência Pancreática Exócrina



Fluxograma de Dispensação de Pancreatina ou Pancrelipase Insuficiência Pancreática Exócrina



Ficha Farmacoterapêutica

Insuficiência Pancreática Exócrina

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa da insuficiência pancreática? (coletar informação no LME)

- ☐ Pancreatite crônica
☐ Tumor pancreático
☐ Pancreatectomia
☐ Pancreatite crônica induzida pelo álcool

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
☐ sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Peso												
Altura												
IMC												

* Fórmula IMC: peso/altura²

Abaixo de 18,5: abaixo do peso ideal

Entre 18,5 e 24,9: peso normal

Entre 25,0 e 29,9: sobrepeso

Entre 30,0 e 34,9: obesidade grau I

Entre 35,0 e 39,9: obesidade grau II

40,0 e acima: obesidade grau III

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Enzimas Pancreáticas

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA**.

1 DOENÇA

- A doença ocorre quando o pâncreas não consegue produzir as enzimas necessárias para a digestão dos alimentos.
- Várias são as causas da doença, entre elas incluem-se inflamação ou tumores no pâncreas, ou mesmo a retirada parcial ou total desse órgão.
- Os sinais da doença incluem fezes claras, acinzentadas, volumosas, com cheiro forte, algumas vezes com gotas de gordura visíveis, além de emagrecimento.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas é de grande importância para garantir uma nutrição adequada.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

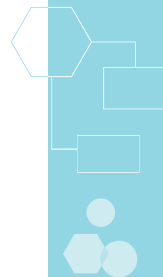
- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) durante as refeições e lanches, com ajuda de um líquido.
- Quando for difícil engolir a cápsula inteira (por exemplo, para crianças ou idosos), ela pode ser aberta, e seu conteúdo misturado com a comida ou com um líquido.
- Após ser aberta e misturada, a cápsula não pode ficar armazenada, devendo ser ingerida em seguida.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, diarreia, prisão de ventre e reações alérgicas na pele.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Mais informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.



6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou sem a orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Miastenia Gravis

Portaria SAS/MS nº 229, de 10 de maio de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise da eficácia dos tratamentos específicos para miastenia *gravis* atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas buscas nas bases descritas abaixo.

Na base Medline/Pubmed: “prednisone”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh]; “azathioprine”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh]; “cyclosporine”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh]; “Intravenous Immunoglobulins”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh] “Plasmapheresis”[Substance Name] AND “myasthenia gravis”[Mesh]; limitadas a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”

Na base Ovid Medline: *Intravenous Immunoglobulins AND myasthenia gravis AND Clinical Trial [Publication Type]; Plasmapheresis AND myasthenia gravis AND Clinical Trial [Publication Type]*.

Na base Cochrane: “Intravenous Immunoglobulins”; “Plasmapheresis”; “myasthenia gravis”. Todos os ensaios clínicos randomizados e as revisões sistemáticas disponíveis, publicadas até 01/10/2009 foram selecionados.

2 INTRODUÇÃO

Miastenia *gravis* (MG) é uma doença autoimune da porção pós-sináptica da junção neuromuscular, caracterizada por fraqueza flutuante que melhora com o repouso e piora com exercício, infecções, menstruação, ansiedade, estresse emocional e gravidez¹. A fraqueza pode ser limitada a grupos musculares específicos (músculos oculares, faciais, bulbares) ou ser generalizada^{2,3}. A crise miastênica é definida por insuficiência respiratória associada a fraqueza muscular grave¹.

A incidência de MG varia de 1-9 por milhão, e a prevalência, de 25-142 por milhão de habitantes, havendo discreto predomínio em mulheres⁴. A idade de início é bimodal, sendo os picos de ocorrência em torno de 20-34 anos para mulheres e de 70-75 anos para homens^{5,6}.

Na maioria dos pacientes, MG é causada por anticorpos antirreceptores de acetilcolina (Ach). O papel destes anticorpos na etiologia de MG foi claramente estabelecido nos anos 70, quando a plasmaférese provou ser eficaz na remoção dos anticorpos e na consequente melhora funcional por mais de 2 meses⁷. Verificam-se também alterações anatômicas bem estabelecidas, tais como aumento do tamanho da junção neuromuscular e diminuição do comprimento da membrana pós-sináptica⁷.

Por se tratar de doença de caráter autoimune, outras afecções de mesma natureza podem coexistir em paciente com diagnóstico de MG, devendo ser rastreadas de forma racional⁴, especialmente hipo/ hipertireoidismo e doença do timo. Setenta por cento dos pacientes têm hiperplasia de timo e aproximadamente 10% apresentam timoma – com potencial para comportamento maligno –, sendo este mais comum em pacientes com 50-70 anos de idade. Artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, aplasia de células vermelhas, colite ulcerativa e doença de Addison podem ocorrer concomitantemente com MG⁵.

As complicações clínicas mais importantes de MG são tetraparesia e insuficiência respiratória (crise miastênica). A mortalidade dos pacientes é extremamente baixa (1,7 por milhão da população geral), graças aos avanços na área do Intensivismo¹.

Consultores: Pedro Schestatsky, Francisco Tellechea Rotta, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

O tratamento da doença objetiva o controle dos sintomas motores característicos, a diminuição das exacerbações, o aumento do período em remissão e o tratamento das crises miastênicas. O comportamento da MG frente à gestação, ou cirurgias de grande porte e ao uso de anestésicos e outros medicamentos será abordado em seções específicas.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G 70.0 Miastenia *gravis*

4 DIAGNÓSTICO

História e achados físicos fornecem usualmente as pistas iniciais mais importantes para definição de MG, seguidos pelos exames complementares^{1,2}.

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Anamnese

Uma história detalhada dos sintomas de fraqueza muscular e de fadigabilidade é imprescindível para o esclarecimento de queixas vagas associadas a MG. É importante inquirir sobre a progressão dos sintomas miastênicos que usualmente afetam os músculos oculares na fase inicial, mas tendem a generalizar-se dentro de 2-3 anos após o diagnóstico.

Anormalidades oculares

Frequentemente há queixa de ptose palpebral, visão borrada ou diplopia, particularmente após uma sessão de leitura ou ao final do dia. O envolvimento da musculatura ocular externa estará presente em 90%-95% dos casos em algum momento da doença. Uma maneira de aumentar a sensibilidade da detecção deste achado é pedir ao paciente que olhe para cima de forma sustentada ou abra e feche ambos os olhos repetidamente. Após a manobra, oftalmoplegia completa e nistagmo também podem ser vistos, embora menos frequentes. Quando a manifestação inicial de uma síndrome miastênica for de origem ocular, a hipótese de síndrome de Eaton-Lambert é virtualmente excluída⁸.

Anormalidades de musculatura bulbar e facial

Um terço dos pacientes apresenta dificuldade de mastigação e deglutição, podendo haver, inclusive, emagrecimento associado. Regurgitação nasal de líquidos ou sólidos pode resultar do acometimento dos músculos faríngeos e palatais. Caso haja fraqueza concomitante da língua, disartria e voz anasalada podem sobrevir. Embora menos frequente, a fraqueza facial pode ser detectada, ao se solicitar aos pacientes que fechem os olhos contra resistência. Eventualmente, podem apresentar um “sorriso canino”, por falência da musculatura do canto da boca e por retração labial.

Envolvimento apendicular

Fraqueza muscular dos membros e do pescoço é encontrada em até 30% dos pacientes, sendo que em apenas 3% o predomínio é distal.

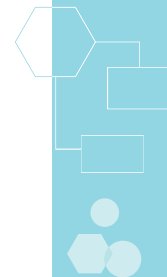
Anormalidades respiratórias

Ocasionalmente os pacientes podem apresentar-se com insuficiência respiratória por fraqueza diafragmática e de músculos respiratórios acessórios⁹, configurando crise miastênica. Uma maneira eficaz de avaliar disfunção respiratória à beira do leito é solicitar aos pacientes que contem em voz alta até 20 após uma inspiração máxima. Caso sejam incapazes de realizar tal tarefa sem interromper para respirar novamente, a capacidade vital forçada pode ser estimada em menos de 1 litro.

Demais partes do exame neurológico

Sensibilidade e reflexos usualmente são normais.

Os pacientes com MG podem ser distribuídos em 4 grupos de acordo com a classificação de Osserman e Genkins¹⁰, levando em consideração o padrão de fraqueza. Na Tabela 1, estão indicados os grupos e as respectivas prevalências.

**Tabela 1 - Classificação de Miastenia Gravis conforme Osserman e Genkins¹⁰**

Grupo 1: Ocular	25%	Ptose, diplopia
Grupo 2a: Generalizada leve	35%	Envolvimento ocular e de extremidades, sem sinais bulbares proeminentes
Grupo 2b: Generalizada moderada a grave	20%	Sinais oculares ou bulbares, envolvimento variável da musculatura apendicular, sem crises
Grupo 3: Aguda fulminante	11%	Sinais generalizados com envolvimento bulbar proeminente, com crises
Grupo 4: Grave de instalação tardia	9%	Generalizada, sinais bulbares proeminentes, com crises

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Testes laboratoriais confirmatórios são essenciais para o diagnóstico de MG. A ordem de realização é a sugerida a seguir.

Estudo eletroneuromiográfico

Estimulação elétrica repetitiva, realizada durante eletromiografia, é o teste de escolha para avaliação de pacientes com potencial disfunção da junção neuromuscular⁹. É método diagnóstico mais resolutivo dentre os disponíveis para o diagnóstico de MG1, variando a sensibilidade conforme o segmento anatômico e a classe de doença, segundo a classificação de Osserman e Genkins¹⁰. A técnica inicial recomendada é a da estimulação repetitiva a 3-4Hz. O teste será positivo (75% de sensibilidade)⁶ se houver decremento do potencial de ação muscular composto evocado > 10% quando comparados o primeiro e o quarto ou quinto estímulo^{1,4}. Neuroconduções sensitiva e motora são normais, podendo eventualmente a eletromiografia demonstrar um padrão miopático concomitante. Caso o exame seja normal e ainda permaneça a suspeita diagnóstica, recomenda-se a realização de eletromiografia de fibra única¹¹, que apresenta uma sensibilidade de 99%, excluindo virtualmente MG caso sua análise seja normal.

Análise laboratorial

O teste imunológico mais comumente utilizado para o diagnóstico de MG mede a quantidade de anticorpo antirreceptor de Ach marcado por alfa-bungarotoxina (pesquisa de anticorpo antímúsculo estriado). A sensibilidade do teste é de 50% na MG ocular e de 85% na MG generalizada⁶.

Outros exames

Uma vez confirmado o diagnóstico, deve-se investigar a ocorrência concomitante de outras doenças frequentemente associadas a MG. Para tal, recomenda-se a realização de tomografia computadorizada de tórax para investigar aumento de volume do timo e planejar cirurgia se indicada. Hemograma, função renal e hepática, eletrólitos, velocidade de eritrossedimentação, provas de função tireoideia e de atividade reumática são exames necessários para excluir outras doenças^{1,4}.

4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doenças que causam fraqueza muscular sistêmica ou de nervos cranianos podem ser confundidas com MG¹². Síndromes miastênicas congênitas (não confundir com miastenia *gravis* juvenil ou neonatal transitória) são raras e de natureza não autoimune. MG induzida por fármacos tem sido associada a penicilamina, curare, procainamida, quininas e aminoglicosídeos. Lesões intracranianas com efeito de massa ou lesões de tronco encefálico⁷ podem causar achados oculares de nervos cranianos que mimetizam a miastenia¹. Outras síndromes incluem a síndrome de Lambert-Eaton, tireoideopatias, oftalmoplegia externa progressiva e distrofia oculofaríngea.



5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem 3 dos critérios abaixo^{1,4,7}, sendo que pelo menos um deles deve ser baseado nos achados/exames complementares (estudo eletroneuromiográfico ou teste imunológico anticorpo antirreceptor de Ach):

- fraqueza adquirida de músculos voluntários, incluindo os inervados por nervos cranianos;
- flutuação e fadigabilidade;
- resposta eletromiográfica com decremento de amplitude do potencial muscular de pelo menos 10% após estimulação repetitiva a 3-4 Hz;
- melhora clínica objetiva após instituição de medicamentos anticolinesterásicos realizada em Serviço Especializado;
- eletromiografia de fibra única positiva
- concentração de anticorpos antirreceptores de acetilcolina > 1 nM.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- outras formas de miastenia que não a MG (ver Diagnóstico Diferencial);
- contraindicações ou efeitos adversos intoleráveis aos medicamentos indicados.

7 CASOS ESPECIAIS

7.1 CRISE MIASTÊNICA

Definida como disfunção respiratória que exige ventilação mecânica, é uma complicação potencialmente fatal que ocorre em aproximadamente 15%-20% dos pacientes com MG¹³. A mortalidade nestes casos caiu de 40% no início da década de 1960 para apenas 4% a partir de meados da década de 1970, devido, em grande parte, à melhora dos cuidados respiratórios e das unidades de terapia intensiva, e, em menor parcela, graças ao amplo uso de imunoterapias, como plasmaférese e administração de imunoglobulina (ver Tratamento da Crise Miastênica). Thomas e cols.¹³, avaliando 73 episódios de crises miastênicas, observaram que 74% dos pacientes apresentaram episódio nos primeiros 2 anos de doença, sendo infecção a maior causa identificável de precipitação (38%). Em 30% dos casos, não foi encontrada nenhuma causa precipitante. Apesar dos avanços em termos de mortalidade observados em 25 anos, a média de duração de intubação nos pacientes com crise (2 semanas) não apresentou diminuição significativa. Um dos diagnósticos diferenciais importantes nas crises miastênicas são as chamadas “crises colinérgicas”, geralmente por excesso de medicamentos anticolinesterásicos (neostigmina, piridostigmina). Em ambas as situações, o paciente pode apresentar visão borrada, dispnéia, aumento de secreções, disartria e fraqueza generalizada. Por esta razão é que usualmente recomenda-se a redução ou mesmo a interrupção do medicamento anticolinesterásico vigente na eventualidade de um quadro respiratório fulminante associado a MG em atividade¹⁴.

7.2 MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

Trata-se de uma situação definida pelo surgimento de sinais e sintomas miastênicos entre o 1º e o 18º ano de idade¹⁵, perfazendo 10% de todos os casos de MG. No entanto, segundo relatos da literatura, podem representar, na verdade, miastenia congênita (doença sem caráter autoimune), particularmente nos pacientes com anticorpos antirreceptores de Ach negativos. Se houver sintomas incapacitantes, recomenda-se iniciar piridostigmina (1 mg/kg) com ajuste gradual da dose conforme os sintomas. Para pacientes com doença moderada a grave, utiliza-se prednisona (1 mg/kg) com alternância da dose após 2-4 semanas. Transcorrido este período, recomenda-se diminuir gradativamente a dose (aproximadamente 1-5 mg a cada 2-4 semanas, dependendo do peso do paciente) até a suspensão total. Outros imunossupressores são desencorajados para estes pacientes, embora tenham sido obtidos alguns resultados satisfatórios em séries de casos com azatioprina, ciclosporina^{16,17} e imunoglobulina¹⁸.

7.3 GRAVIDEZ

Não há piora do desfecho a longo prazo. O curso da doença é altamente variável e imprevisível durante a gestação e pode mudar nas gestações subsequentes¹⁹. Em revisão da literatura²⁰ envolvendo 322 gestações

de 225 mães miastênicas, observou-se piora dos sintomas em 41% das pacientes. Cinquenta e nove por cento melhoraram ou permaneceram com resultados inalterados. Das mães que pioraram, 30% o fizeram no período pós-parto. A regra geral no manejo desta situação é evitar o uso de outros agentes imunossupressores, além da prednisona, pelos efeitos teratogênicos, embora a plasmáfereze e a imunoglobulina tenham se mostrado seguras nestas situações, quando estritamente necessárias¹⁹. Sulfato de magnésio deve ser evitado em mães pré-eclâmplicas em função de seu efeito bloqueador neuromuscular. A maior preocupação acaba sendo a miastenia neonatal transitória, resultante da transferência passiva de anticorpos maternos antirreceptores Ach através da placenta. Há um risco teórico da passagem destes anticorpos através do leite materno, mas a grande maioria dos bebês não apresenta problemas durante a amamentação⁵.

7.4 MIASTENIA GRAVIS AUTOIMUNE NEONATAL TRANSITÓRIA

Pode ocorrer em até 10% dos neonatos filhos de mães com MG. Tal condição resulta da transferência passiva de anticorpos maternos antirreceptores Ach através da placenta, tendo início usualmente nos primeiros 3 dias de vida. Manifesta-se através de choro fraco, dificuldade de sucção, fraqueza generalizada, tônus diminuído, dificuldade respiratória, ptose e diminuição da expressão facial, com resolução espontânea após 18-20 dias. MG autoimune neonatal transitória não pode ser confundida com miastenia congênita, doença de caráter não autoimune e com apresentação clínica distinta e mais tardia. Pacientes com esta condição podem ser tratados sintomaticamente com medicamentos anticolinesterásicos. Crianças com crise miastênica podem necessitar de plasmáfereze. Imunoglobulina humana parece não ser efetiva²¹.

7.5 MIASTENIA GRAVIS ANTI-MUSK

Aproximadamente 50% dos pacientes com MG sem anticorpos antirreceptores Ach apresentam anticorpos contra uma enzima da membrana muscular, denominada tirosina quinase musculoespecífica (anti-Musk). Lavrnic e cols.²² analisaram 17 pacientes com esta condição, observando maior prevalência de mulheres, envolvimento facial e bulbar predominantes e refratariedade aos anticolinesterásicos.

7.6 CUIDADOS PERIOPERATÓRIOS E MANEJO MEDICAMENTOSO

Vários cuidados especiais são necessários ao paciente com MG submetido a procedimento cirúrgico em razão dos riscos envolvidos: disfunção respiratória grave, arritmias e intolerância a agentes anestésicos. Assim, no período pré-operatório deve-se investigar a concomitância de outras doenças autoimunes (presentes em 10% dos casos), tais como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e hipotireoidismo, situações essas com potenciais implicações nos cuidados necessário²³. Avaliação da função pulmonar e estudo estrutural do tórax (presença de timoma e possível compressão traqueal) devem ser realizados, bem como avaliação do *status* cardíaco (bloqueios de condução, hipertrofia de câmaras cardíacas). Do ponto de vista medicamentoso, deve-se garantir a estabilidade clínica do paciente com a mínima dose possível. Descontinuidade do glicocorticoide às vezes é possível, diminuindo o risco de problemas de cicatrização e infecção. Finalmente, em alguns casos selecionados, dependendo da classificação do paciente (especialmente pacientes dos grupos 3 e 4) e da urgência do procedimento, pode-se lançar mão de plasmáfereze pré-operatória²³.

A escolha da anestesia geral envolve o uso de inalação ou de agentes intravenosos. Entre os primeiros, sevoflurano, isoflurano e halotano, apesar de diminuírem a transmissão neuromuscular em 50% dos casos, proporcionam boas condições operatórias sem o uso de medicamentos paralisantes. Propofol é o agente intravenoso de eleição, não alterando a transmissão neuromuscular. Existem casos raros de complicações neuromusculares em pacientes com MG durante a aplicação de anestésicos regionais²⁴. Os relaxantes musculares não despolarizantes devem ter sua administração reduzida a apenas um quinto da dose usualmente utilizada em pacientes normais, sendo atrácúrio o fármaco de eleição. Alguns fármacos sabidamente diminuem a transmissão neuromuscular em pacientes com MG, tais como aminoglicosídeos, procainamida, betabloqueadores, fenitoína, morfina, barbitúricos, lidocaína e, mais recentemente, gabapentina²⁵.

8 TRATAMENTO

8.1 CRISE MIASTÊNICA

A crise miastênica nada mais é do que uma situação de refratariedade aguda (geralmente grupo 3 de Osserman e Genkins) à terapia utilizada que necessita de uma ação relativamente rápida pelos riscos envolvidos. Nesta situação, a primeira recomendação é reduzir ou descontinuar a terapia anticolinesterásica básica, já que, em algumas situações, a crise colinérgica por excesso de medicamento pode mimetizar uma crise miastênica. Como as demais opções imunossupressoras (prednisona, azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina) levam um certo tempo para que surtam efeito clínico nos pacientes com MG (azatioprina, por exemplo, pode levar meses), a intervenção mais rápida em termos de início de ação é plasmaférese ou administração de imunoglobulina, por serem igualmente eficazes.

8.2 TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

Inicia-se o tratamento com inibidores da acetilcolinesterase em doses padronizadas, estando reservado o uso de imunossupressores para casos selecionados, geralmente para pacientes com MG generalizada ou refratária às abordagens iniciais básicas. Não há tempo de tratamento definido, visto ser uma doença crônica e com sintomas muitas vezes flutuantes. Assim, o controle da MG deve ser tentado com a menor dose necessária com vistas à suspensão do medicamento, se possível, conforme alívio dos sinais e sintomas referidos.

Inibidor da acetilcolinesterase (Piridostigmina)

Piridostigmina inibe transitoriamente o catabolismo da Ach pela acetilcolinesterase, aumentando a quantidade e a duração deste neurotransmissor na fenda sináptica com consequente melhora da força muscular.

Apesar de não haver estudos randomizados, duplo-cegos, contra placebo para piridostigmina padrão, sua eficácia no controle sintomático da MG está estabelecida por estudo com nível 4 de evidência^{1,5,12}.

Com eficácia similar à da piridostigmina padrão na melhora dos sintomas motores⁵, piridostigmina de liberação controlada não oferece vantagens sobre a forma padrão por ter absorção intestinal errática. Estaria indicada principalmente para pacientes com queixas de fraqueza incapacitante ao despertar. Nestes casos, ao invés do uso de medicamento de liberação lenta, recomenda-se ao paciente acordar 30 minutos mais cedo e tomar a piridostigmina padrão.

Esquema de administração: inicia-se piridostigmina em adultos na dose de 30-60 mg, por via oral, a cada 6 horas; em crianças, a dose inicial é de 1 mg/kg. A dose deve ser gradualmente ajustada, se necessário, à medida que houver controle dos sintomas miastênicos e redução dos efeitos adversos. A maioria dos adultos necessita de 60-120 mg a cada 4-6 horas.

Benefícios esperados: melhora dos sintomas motores

Monitorização: controle de efeitos adversos colinérgicos

Apresentações disponíveis: comprimidos de 60 mg

Prednisona

É o agente imunossupressor mais comumente utilizado em MG. Ensaios clínicos randomizados, controlados, duplo-cegos^{26,27} demonstram sua eficácia contra a doença no controle dos sintomas e na diminuição de exacerbações. É reservado para os casos refratários a piridostigmina. As diferentes posologias do glicocorticoide (uso diário, uso alternado ou em pulsoterapia) não parecem apresentar eficácias distintas^{28,29}. No caso dos pacientes com indicação de manutenção crônica de glicocorticoide, a associação de azatioprina parece contribuir para a redução do corticoide, diminuindo substancialmente a gama de seus efeitos adversos associados após 3 anos de seguimento²⁷. Pulsoterapia intravenosa intermitente com metilprednisolona também foi sugerida como poupadora de glicocorticoide e de seus efeitos adversos²⁶. No entanto, a ausência de ensaios a longo prazo (por mais de 3 anos) não permite a recomendação do uso da metilprednisolona de forma sistemática.

Esquema de administração: duas estratégias são recomendadas – (1) iniciar com altas doses matinais diárias, por via oral, por 2 semanas e, a seguir, uso alternado até o controle total dos sintomas. Após este período, diminuir 5 mg a cada 2-3 semanas. Nesta fase, caso haja recidiva, considerar associação com outro imunossupressor. Não existem ensaios clínicos randomizados comparando os demais imunossupressores entre si; (2) iniciar com doses baixas (15-20 mg/dia) com aumento gradual (5 mg a cada 2-4 dias) até melhora dos sintomas.

Em geral, o primeiro esquema é preferido nos casos moderados a graves; o segundo, nos casos generalizados leves ou puramente oculares refratários¹. Embora ambos os esquemas terapêuticos estejam associados à piora transitória da força muscular (10%-30% dos casos), este efeito adverso é minimizado pelo aumento gradual da dose da prednisona.

Benefícios esperados: melhora motora e aumento do tempo de remissão de doença

Monitorização: controle de efeitos adversos

Apresentações disponíveis: comprimidos de 5 e 20 mg

Azatioprina

Azatioprina é provavelmente o segundo imunossupressor mais utilizado no tratamento de MG depois de prednisona¹. Três ensaios clínicos controlados e randomizados comprovaram sua eficácia em 70% dos pacientes^{27,30,31}, isoladamente ou em associação com prednisona, não somente sobre os sintomas motores, mas também como poupadora de glicocorticoide. Assim, seu uso é indicado para pacientes glicocorticoideresistentes ou com efeitos adversos importantes ou que precisem reduzir a dose de prednisona.

Esquema de administração: em adultos, iniciar com dose de 50 mg/dia, por via oral, com aumento gradual nos próximos 1-2 meses até 2-3 mg/kg/dia

Benefícios esperados: melhora dos sintomas motores e tempo de remissão, isoladamente ou em associação com glicocorticoide, e diminuição da dose de prednisona

Monitorização: hemograma e provas de função hepática a cada semana até a estabilização da dose; a partir daí, 1 vez por mês. Queda nos leucócitos totais ($3.000\text{--}4.000/\text{mm}^3$) ou linfócitos ainda $< 1.000/\text{mm}^3$ são indicadores de uma dose adequada⁵. Azatioprina deve ser suspensa se os leucócitos diminuírem até $2.500/\text{mm}^3$ ou o número absoluto de neutrófilos estiver $< 1.000/\text{mm}^3$.

Apresentação disponível: comprimidos de 50 mg

Ciclosporina

Ciclosporina é reservada para pacientes com MG generalizada que não responderam adequadamente à corticoterapia, à azatioprina e à associação das duas⁵. Trata-se de um imunossupressor de ação mais rápida do que a azatioprina (2-3 meses), com efeito primariamente sobre a imunidade celular³². Dois importantes ensaios clínicos randomizados, controlados contra placebo avaliaram a eficácia e a tolerância da ciclosporina em pacientes com MG generalizada^{33,34} em 12 e 18 meses respectivamente, com resultados encorajadores. No entanto, aproximadamente 25% dos pacientes desenvolvem toxicidade renal, o que limita seu uso mais amplo. Está, então, contraindicada para pacientes com mais de 50 anos com hipertensão arterial sistêmica preexistente ou creatinina sérica basal acima de 1 mg/dl do valor normal³³. Não existem ensaios clínicos que comparem ciclosporina com outros imunossupressores. Outro desfecho importante melhor avaliado por Ciafaloni e cols.³⁴ foi seu efeito poupador de glicocorticoide, tendo sido observado que 95% dos pacientes são capazes de diminuir ou mesmo descontinuar a prednisona após o início da ciclosporina. Uma metanálise recente concluiu que há efeitos benéficos da ciclosporina em monoterapia ou associada ao glicocorticoide³⁵.

Esquema de administração: iniciar com 3-4 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses, com aumento gradual de 6 mg/kg/dia conforme necessário para o controle dos sintomas. Após a obtenção da melhora máxima, diminuir a dose ao longo de meses até a mínima tolerável.

Benefícios esperados: efeito poupador de glicocorticoide e melhora motora

Monitorização: manter o nível sérico entre 50-150 ng/ml. Este parâmetro bem como a pressão arterial, eletrólitos e a função renal devem ser monitorizados periodicamente. Ajustes de doses devem ser feitos sempre que os níveis séricos forem $> 150\text{ ng/ml}$ ou se a creatinina for $> 150\%$ do valor basal⁵.

Apresentações disponíveis: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml



Ciclofosfamida

Trata-se de um agente alquilante com propriedades imunossupressoras com efeito primordial sobre linfócitos B amplamente utilizado em distúrbios autoimunes³⁶. Recomenda-se o uso deste imunossupressor apenas para casos de refratariedade aos medicamentos anteriores. Seu uso é limitado por seus efeitos adversos, tais como desconforto gastrointestinal, toxicidade medular óssea, alopecia, cistite hemorrágica, teratogenicidade, esterilidade, risco aumentado de infecções oportunistas e malignidade⁵. Além disto, há apenas um estudo controlado, randomizado, duplo-cego, contra placebo, a comprovar sua eficácia através de pulsos mensais por 12 meses³⁶, relativamente aos sintomas motores e à diminuição da dose de glicocorticoide necessária. No entanto, além da amostra reduzida, o tempo de seguimento (12 meses) foi insuficiente para avaliar a ocorrência de efeitos adversos significativos. Metanálise recente concluiu que há efeitos benéficos da ciclofosfamida em monoterapia ou associada ao glicocorticoide³⁵.

Esquema de administração: pulsoterapia intravenosa mensal com 500 mg/m² de superfície corporal por 12 meses

Benefícios esperados: melhora dos sintomas motores e diminuição de dose dos glicocorticoides

Monitorização: controle dos efeitos adversos

Apresentações disponíveis: frasco-ampola de 200 e 1.000 mg

Imunoglobulina humana

As primeiras descrições do uso da imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) para MG foram publicadas em 1984^{37,38}. Desde então, vários estudos não controlados têm demonstrado sua eficácia, especialmente nas formas agudas da doença^{18,39-42}, mas também para casos de MG refratária como terapia de manutenção por pelo menos 1 ano^{43,44}. Um grande ensaio randomizado e controlado⁴⁵, com 87 pacientes refratários ao imunossupressor, concluiu que a IGIV é tão eficaz quanto a plasmáfese, mas apresenta menor índice de efeitos adversos. Dois ensaios clínicos randomizados e controlados avaliaram o papel da IGIV nas situações crônicas de leves a moderadas: o de Wolfe e cols.⁴⁶, que foi interrompido pela falta de disponibilidade do fármaco no mercado, e, mais recentemente, o de Gajdos e cols.⁴⁷. Neste último, após analisarem 173 pacientes, os autores não encontraram diferenças significativas entre as doses de 1 e 2 g/kg. Dalakas e cols.⁴⁸ preconizam que o uso da IGIV humana se justifica na falta da plasmáfese, em casos refratários à terapia imunossupressora e na preparação de um paciente com importante fraqueza para timectomia. No entanto, apesar da eficácia bem estabelecida da IGIV na fase aguda, dados provenientes de estudos randomizados são ainda insuficientes para aceitar ou refutar seu papel na MG como terapia de manutenção com desfechos a longo prazo⁴³.

Esquema de administração: a melhor evidência da eficácia da IGIV na MG⁴⁷ utilizou a dose de 1 g/kg de peso por 3 dias consecutivos, sendo esta a dose recomendada por este protocolo.

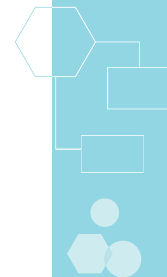
Benefícios esperados: melhora funcional na classificação de Osserman e Genkins a curto prazo em casos de MG refratária a outros imunossupressores

Monitorização: avaliação periódica da função renal, especialmente em pacientes diabéticos; controle de IgA previamente à infusão para avaliação do risco de anafilaxia. O uso da IGIV, entendido como mais simples do que a plasmáfese, está associado com menos de 5% de efeitos adversos leves e autolimitados⁵.

Apresentações disponíveis: ampolas com 0,5 g, 1 g, 2,5 g, 3 g, 5 g e 6 g

Outros Imunossupressores

Até o presente momento, não há na literatura estudo controlado e randomizado comparando estes imunossupressores contra os tratamentos já estabelecidos para MG. Existem apenas relatos de casos e promissores ensaios abertos⁴⁹⁻⁵¹, porém com poucos pacientes e reduzido tempo de seguimento⁵²⁻⁵⁵. Mais recentemente, micofenolato não demonstrou benefício adicional no controle dos sintomas miastênicos quando utilizado em associação com glicocorticoide⁵⁶, achado confirmado por metanálise³⁵. Assim, por seu alto custo e riscos inerentes e pela inexistência de comparação com tratamentos já estabelecidos, a utilização destes medicamentos ainda não pode ser recomendada.



8.3 MODALIDADES TERAPÊUTICAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Plasmaférese

Existem várias séries de casos^{57,58} demonstrando claro benefício a curto prazo da plasmaférese na MG, tanto clinicamente quanto na diminuição dos títulos de anticorpos antirreceptores de Ach. Não há ensaios clínicos controlados e randomizados que determinem se a plasmaférese é superior à administração de imunoglobulina; existem apenas indícios de que sejam igualmente eficazes⁴⁵. Assim, em casos de exacerbação clínica com risco de vida, a plasmaférese deve ser considerada da mesma forma que a imunoglobulina, se esta última estiver contraindicada ou não for disponível.

Esquema de administração: não há consenso sobre a posologia mais eficaz da plasmaférese no tratamento da MG refratária¹. Em geral, realiza-se troca de 2-3 litros de plasma 3 vezes por semana até que a força muscular esteja significativamente restituída (em geral pelo menos 5-6 trocas no total). Melhora funcional é detectada após 2-4 trocas. Pacientes devem iniciar o uso de imunossuppressores concomitantemente devido à transitoriedade dos efeitos da plasmaférese sobre a função muscular. Em razão dos efeitos adversos (trombose, tromboflebite, infecção, instabilidade cardiovascular), a plasmaférese é limitada a situações de crise miastênica.

Benefícios esperados: melhora da função motora a curto prazo, não especificamente da crise miastênica

Monitorização: exame vascular periférico, cardíaco e controle de infecções

Timectomia

Timectomia está indicada para pacientes com timoma. No entanto, o papel deste procedimento em pacientes com MG sem a presença de timoma é incerto. Uma revisão de 21 estudos controlados e não randomizados⁵⁹ concluiu que pacientes com MG sem timoma que serão submetidos à timectomia têm chance 1,7 vez maior de melhora clínica, 1,6 vez de se tornarem assintomáticos e 2 vezes de remissão espontânea sem medicamento. No entanto, todos os estudos revisados apresentavam sérios problemas metodológicos, tais como não randomização, desfechos indefinidos e ausência de controle para importantes variáveis, como sexo, idade, técnicas cirúrgicas, tempo e gravidade de doença. Assim, timectomia é considerada uma “opção contribuidora” para o aumento da probabilidade de melhora ou remissão de MG não timomatosas⁵⁹, em pacientes entre a adolescência e os 60 anos de idade. Em função da carência de evidência epidemiológica, tal prática, portanto, não pode ser recomendada a todos os pacientes com MG, exceto nos casos de timoma.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados 1 semana e 1 ano após o tratamento por meio da Classificação de Osserman e Genkins (Tabela 1).

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Todos os pacientes com dificuldades diagnósticas, refratários ao tratamento clínico ou com intolerância medicamentosa devem ser atendidos em serviços especializados.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.



12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330(25):1797-810.
2. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *JAMA*. 2005;293(15):1906-14.
3. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):691-9.
4. AAEM Quality Assurance Committee. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1239-47.
5. Amato AA, Russel JA. Disorders of neuromuscular transmission. In: Amato AA, Russel JA, editors. *Neuromuscular disorders*. New York: McGraw Hill; 2008. p. 457-528.
6. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):475-90.
7. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001;357(9274):2122-28.
8. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, Van Doorn PA, Van Engelen BG, Hintzen RQ, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(6):766-8.
9. Oh SJ, Eslami N, Nishihira T, Sarala PK, Kuba T, Elmore RS. Electrophysiological and clinical correlation in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1982;12(4):348-54.
10. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: a review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*. 1971;38(6):497-537.
11. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber emg and repetitive stymulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 1994;17(2):171-5.
12. Heitmiller RF. Myasthenia gravis: clinical features, pathogenesis, evaluation, and medical management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;11(1):41-6.
13. Thomas CE, Mayer SA, Gungor BS, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risks factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48(5):1253-60.
14. Keeseey JC. "Crisis" in myasthenia gravis: an historical perspective. *Muscle Nerve* 2002;26(1):1-3.
15. Snead OC 3rd, Benton JW, Dwyer D, Morley BJ, Kemp GE, Bradley RJ, et al. Juvenile myasthenia gravis. *Neurology*. 1980;30(7 Pt 1):732-9.
16. Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromusc Dis*. 1998;8(8):561-7.
17. Lindner A, Schalke B, Toyca KV. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol*. 1997;244(8):515-20.
18. Selcen D, Dabrowski ED, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2000;22(1):40-3.
19. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology*. 1999;52(3):447-52.
20. Plauché WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol*. 1991;34(1):82-99.
21. Tagher RJ, Baumann R, Desai N. Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *J Pediatr* 1999;134(2):233-5.
22. Lavnric D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1099-102.
23. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorec Cardiovasc Surg*. 1999;11(1):47-53.
24. de José Maria B, Carrero E, Sala X. Myasthenia gravis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1995;42(2):178-9.
25. Boneva N, Brenner T, Argov Z. Gabapentin may be hazardous in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(8):1204-8.
26. Lindberg C, Andersen O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand*. 1998;97:370-3.
27. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology*. 1998;50(6):1778-83.
28. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1972;286(1):17-20.
29. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco ML, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol*. 1992;32(1):37-43.

30. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 1997;150(1):59-62.
31. A randomized clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(11):1157-63.
32. Tindall RS, Rollins JA, Phillips T, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1987;316(12):719-24.
33. Tindall RS, Phillips T, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;681:539-51.
34. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology.* 2000;55(3):448-50.
35. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005224.
36. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26(1):31-6.
37. Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet.* 1984;1(8381):848-9.
38. Gajdos P, Outin HD, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet.* 1984;1(8373):406-7.
39. Arsura EL. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1989;53(2 Pt 2):S170-9.
40. Gajdos P, Outin HD, Morel E, Raphael JC, Goulon M. High dose intravenous gamma globulin for myasthenia gravis: an alternative to plasma exchange. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:842-44.
41. Cusi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand.* 1991;84(2):81-4.
42. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007;68(11):837-41.
43. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23(4):551-5.
44. Hilkevich O, Drory VE, Chapman J, Korczyn AD. The use of intravenous immunoglobulin as maintenance therapy for myasthenia gravis. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24(3):173-6.
45. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol.* 1997;41(6):789-96.
46. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2002;26(4):549-52.
47. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1689-93.
48. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve.* 1999;22(11):1479-97.
49. Evoli A, Di Schino, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve.* 2002;25(1):111-4.
50. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, Takamori M, Yamada M. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. *J Clin Neurosci.* 2002;9(6):627-8.
51. Meriggioli M, Rowin J. Treatment of myasthenia gravis with mycophenolate: a case report. *Muscle Nerve.* 2000;23(8):1287-9.
52. Schneider C, Gold R, Reiners K, Toyka KV. Mycophenolate mofetil in the therapy of severe myasthenia gravis. *Eus Neurol.* 2001;46(2):79-82.
53. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open label study. *Neurology.* 2001;56(1):97-9.
54. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis – a randomized pilot study. *Eur Neurol.* 2005;53(3):146-50. Epub 2005 May 17.

55. Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;998:494-9.
56. Wolfe GI, Barohn RJ, Sanders DB, McDermott MP; Muscle Study Group. Comparison of outcome measures from a trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;38(5):1429-33.
57. Qureschi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology.* 1999;52(3):629-32.
58. Ronager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vosstrup S. Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis. *Artif Org.* 2001;25(12):967-73.
59. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;55(1):7-15.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Azatioprina, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **azatioprina, ciclosporina e imunoglobulina humana**, indicadas para o tratamento de **miastenia gravis**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas motores e redução do tempo de remissão com azatioprina;
- efeito poupador de glicocorticoide e melhora motora com ciclosporina;
- melhora funcional a curto prazo em casos de miastenia *gravis* refratária a outros imunossuppressores com imunoglobulina humana.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso destes medicamentos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício do uso de azatioprina pode ser maior do que o risco e isso deve ser discutido com o médico;
- efeitos adversos da azatioprina – diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- efeitos adversos da ciclosporina – problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dor de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura, aumento das mamas;
- efeitos adversos da imunoglobulina humana – dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção que incluem dor, coceira e vermelhidão, aumento de creatinina e ureia no sangue e problemas graves nos rins.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

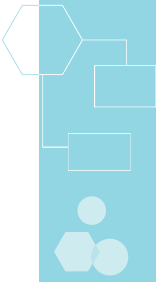


Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

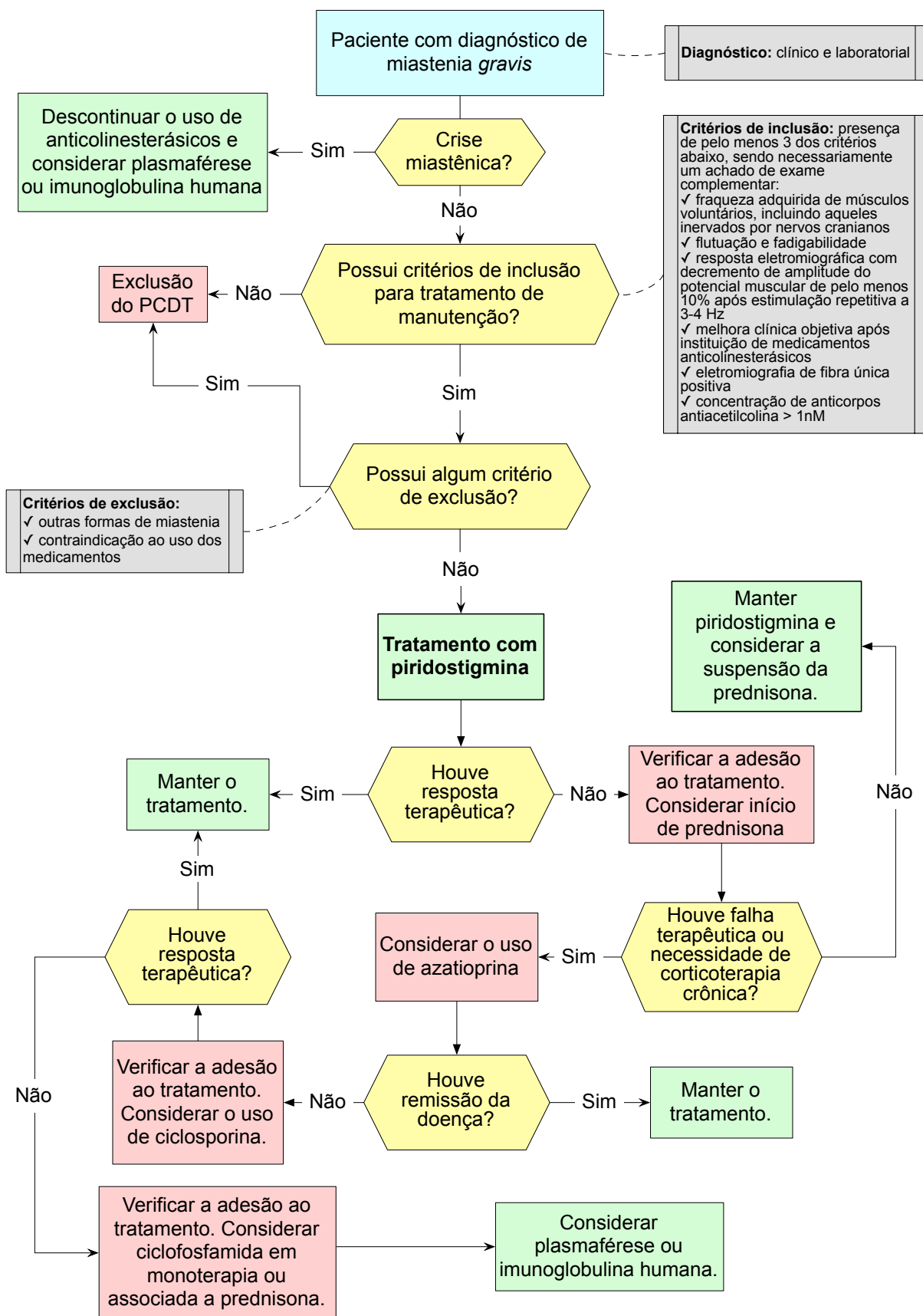
- ☐ azatioprina
☐ ciclosporina
☐ imunoglobulina humana

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

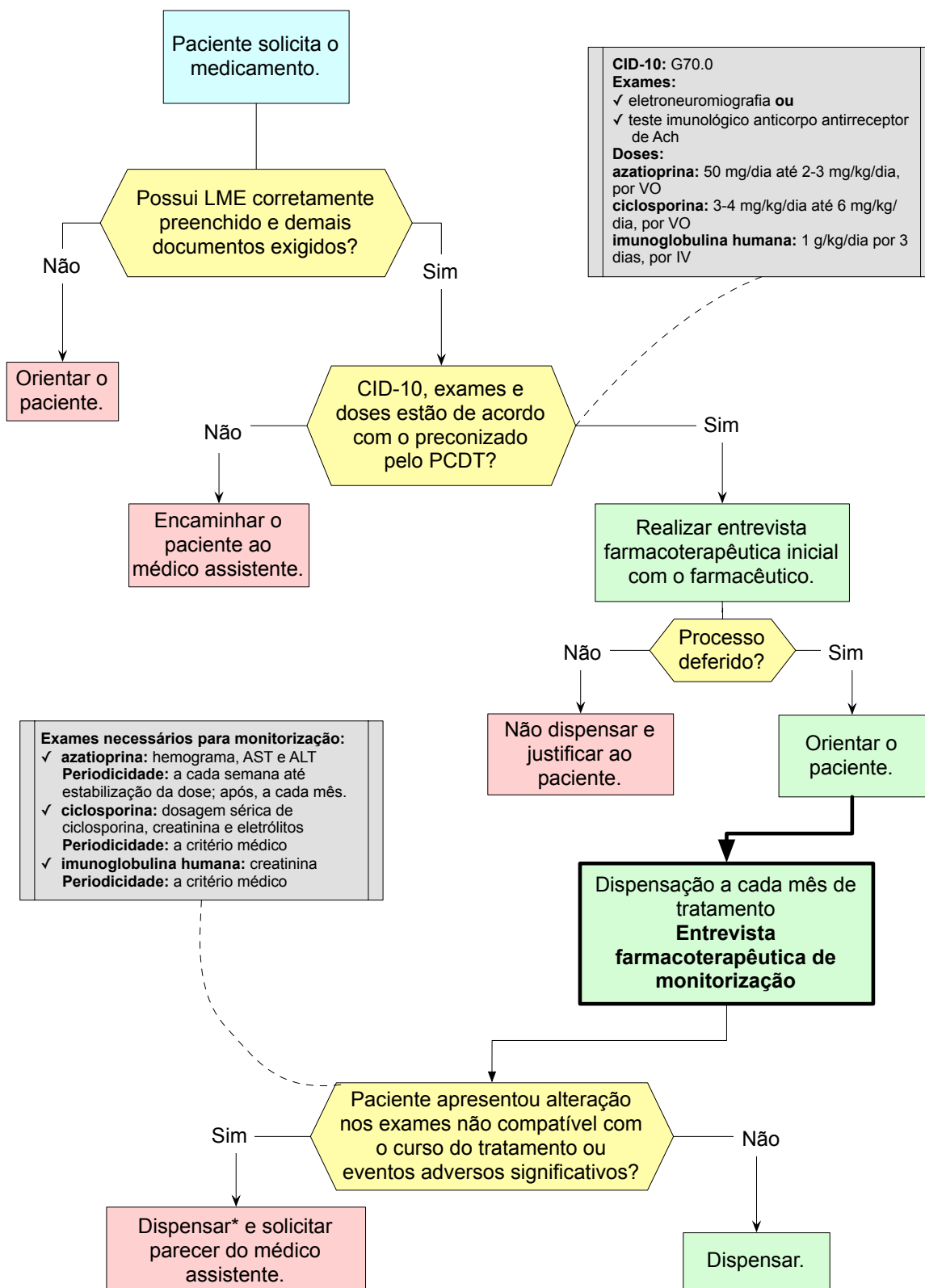
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Miastenia Gravis



Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana Mistenia Gravis



Ficha Farmacoterapêutica

Miastenia Gravis

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Com que idade teve a primeira manifestação da doença? _____

2.2 Qual o intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico definitivo? _____

2.3 Qual a classificação de miastenia *gravis* apresentada?

- ☐ Grupo 1: ocular
☐ Grupo 2a: generalizada leve
☐ Grupo 2b: generalizada de moderada a grave
☐ Grupo 3: aguda fulminante
☐ Grupo 4: grave de instalação tardia

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
☐ sim → Quais? _____

(a ciclosporina está contraindicada para pacientes com mais de 50 anos com hipertensão arterial sistêmica preexistente ou creatinina sérica basal > 1 mg/dl do valor normal)

2.5 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.6 Já realizou plasmaférese? Quando? _____

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais - Monitorização dos Medicamentos Utilizados*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
ALT							
AST							
Ciclosporina sérica							
Magnésio							
Potássio							
Creatinina							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
ALT						
AST						
Ciclosporina sérica						
Magnésio						
Potássio						
Creatinina						

* Deve-se completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** A periodicidade dos exames varia conforme o medicamento.

Para azatioprina (monitorizar hemograma, AST e ALT no início do tratamento e a cada mês)

3.1 Apresentou leucócitos entre 3.000-4.000/mm³ ou linfócitos < 1.000/mm³?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose do medicamento deve ser reavaliada)

sim → Dispensar

3.2 Apresentou leucócitos < 2.500/mm³ ou número absoluto de neutrófilos < 1.000/mm³?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ser suspenso)

Para ciclosporina (monitorizar pressão arterial, creatinina, magnésio e potássio no início do tratamento e reavaliar periodicamente a critério médico. A dosagem de ciclosporina deve também ser realizada periodicamente)

3.3 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25% a 50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado)

- 3.4 Houve alteração significativa da creatinina (> 150% do valor basal) ou dos eletrólitos?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada ou o medicamento descontinuado)

- 3.5. Apresentou dosagem sérica de ciclosporina > 150 ng/ml?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada)

Para imunoglobulina humana (monitorizar creatinina no início do tratamento e reavaliar periodicamente a critério médico)

- 3.6 Houve alteração significativa da creatinina (> 150% do valor basal)?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reavaliada)

Para todos os medicamentos

- 3.7 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.8

- 3.8 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Observar as reações adversas já relatadas de acordo com o medicamento utilizado

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

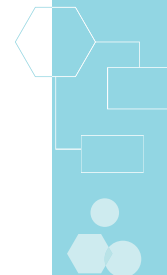


TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Azatioprina, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **MIASTENIA GRAVIS**.

1 DOENÇA

- Miastenia *gravis* é uma doença que leva à fraqueza dos músculos. Melhora com repouso e piora com exercício. Também pode piorar em caso de infecções, menstruação, ansiedade, estresse emocional e gravidez.
- A fraqueza pode ser específica (músculos dos olhos ou da face, por exemplo) ou pode ser generalizada.
- A chamada “crise miastênica” ocorre quando há falta de ar (por insuficiência respiratória) associada à fraqueza muscular grave.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, porém melhora os sintomas de fraqueza e a capacidade de realizar as atividades diárias.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento na embalagem original.
- A imunoglobulina humana deve ser guardada na geladeira, mas não deve ser congelada.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos (ou cápsulas), sem abrir ou mastigar, com a ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- A imunoglobulina humana deve ser aplicada em ambiente hospitalar.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

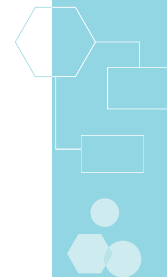
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG



– Exames:

para azatioprina – hemograma, AST e ALT a cada mês

para ciclosporina – dosagem sérica de ciclosporina, creatinina e eletrólitos (magnésio e potássio) com intervalos de realização a critério médico

para imunoglobulina humana – creatinina com intervalos de realização a critério médico

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA

ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Osteodistrofia Renal

Portaria SAS/MS nº 69, de 11 de fevereiro de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas na base de dados Medline/Pubmed com as palavras-chave *renal osteodystrophy [Mesh]*, *diagnosis [Mesh]* e *therapeutics [Mesh]*. A busca foi restrita a estudos em humanos e a ensaios clínicos, metanálises e diretrizes. Foram revisados todos os artigos resultantes da análise bem como as referências das diretrizes atuais. Não se restringiu data de busca, sendo incluídos artigos até outubro de 2009. Também foram consultados livros-texto de Nefrologia e Endocrinologia.

2 INTRODUÇÃO

Insuficiência renal crônica (IRC) leva a alterações no metabolismo ósseo, que progridem devido ao declínio da função renal. Os níveis de cálcio e fósforo e de seus hormônios reguladores – hormônio da paratireoide (PTH) e calcitriol – são alterados por múltiplos fatores, mas principalmente pela diminuição da eliminação renal de fósforo (com consequente hiperfosfatemia), pela diminuição da produção do calcitriol pelo rim e pela hipocalcemia resultante dos dois processos. As alterações são mais pronunciadas a partir do estágio 3 da IRC (Tabela 1). Ocorrem também resistência ao PTH no rim e em tecidos periféricos, hiperparatireoidismo secundário e terciário e alterações na degradação do PTH^{1,2}. O padrão laboratorial destas alterações compreende hipocalcemia, hiperfosfatemia (levando a aumento do produto cálcio-fósforo) e elevação do PTH (hiperparatireoidismo secundário)².

A doença do metabolismo ósseo associada à IRC tem vários espectros, podendo apresentar-se somente com alterações laboratoriais, doença óssea estabelecida e calcificações extraesqueléticas. O termo osteodistrofia tem sido reservado para descrição histológica das alterações ósseas secundárias às alterações metabólicas, sendo uma das possíveis manifestações da doença^{1,2}. Embora na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) ainda conste a expressão osteodistrofia renal, neste protocolo ela será empregada como sinônimo de doença do metabolismo ósseo associada à IRC, significando todo o espectro da doença e não somente o achado histológico.

As alterações laboratoriais da doença do metabolismo ósseo associada à IRC são encontradas na maioria dos pacientes com IRC, que, em geral, são assintomáticos, sendo diagnosticados por exames laboratoriais de controle. Estudos observacionais e alguns dados de estudos de intervenção correlacionam os achados com aumento do número de fraturas, de eventos cardiovasculares e de mortalidade³⁻⁵. O principal componente do aumento de risco parece ser hiperfosfatemia⁶, porém o próprio tratamento medicamentoso das alterações também parece ter um papel⁷.

A doença óssea estabelecida pode resultar em fraturas, dor e deformidades ósseas. Em crianças, pode se manifestar com diminuição da velocidade de crescimento e baixa estatura. Dados de estudos dos EUA mostraram que pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) tiveram incidência de fraturas 4,4 vezes maior do que a população geral^{8,9}. Além disso, pacientes com IRC e com fratura de quadril apresentaram mortalidade maior quando comparados com pacientes com a mesma função renal e perfil cardiovascular, porém sem fratura¹⁰. Pacientes com IRC podem apresentar doença óssea com aumento do remodelamento (osteíte fibrosa cística associada a hiperparatireoidismo), com diminuição do remodelamento (osteomalacia e doença óssea adinâmica associadas à deficiência de vitamina D e supressão excessiva das paratireoides por alterações metabólicas ou associadas ao tratamento) ou com um padrão combinado das duas categorias.

Consultores: Rafael Selbach Scheffel, Tania Weber Furlanetto, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame
Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

A doença óssea adinâmica também pode ter como causa intoxicação por alumínio, porém este tipo de alteração tem diminuído com a restrição do uso de quelantes de fósforo com alumínio e a melhora da qualidade da água utilizada na hemodiálise. O padrão com aumento do remodelamento é mais comum em pacientes pré-dialíticos, enquanto o padrão com diminuição do remodelamento é mais comum em pacientes em TRS².

O diagnóstico da doença do metabolismo ósseo associada à IRC também inclui a detecção de calcificações extraesqueléticas, dentre elas vasos, valvas cardíacas e miocárdio. Apesar do achado desta complicação ser preditivo de eventos cardiovasculares, ainda não é conhecido o valor de seu tratamento, bem como a relação causa-efeito deste fenômeno¹.

No Brasil, a partir dos dados dos Sistemas de Informações do SUS, estima-se que, em 2008 e 2009, respectivamente, 72.730 e 75.822 pacientes realizaram tratamento dialítico; destes, cerca de 90% submeteram-se a hemodiálise. Segundo censo de 2008 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, existiam 87.044 pacientes em TRS. Destes, 33% apresentavam hiperfosfatemia, e 25%, PTH > 300 pg/ml. Em relação ao tratamento, cerca de 26% usavam vitamina D ou análogo¹¹. Entretanto, a prevalência da doença do metabolismo ósseo associada à IRC no Brasil não está bem estudada. Uma pesquisa com dados brasileiros¹² demonstrou as seguintes prevalências no período entre 1997-2001: 44% de doença óssea secundária ao hiperparatireoidismo, 23,9% de doença mista, 11,7% de osteomalácia e 20,4% de doença óssea adinâmica. Estas taxas representam um aumento importante quando comparadas com as de outros períodos nesse mesmo estudo.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N25.0 Osteodistrofia renal

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico clínico da doença do metabolismo ósseo associada à IRC normalmente é feito em pacientes com doença avançada que apresentam dores ósseas, fraturas, fraqueza muscular, ruptura de tendões, prurido, calcificações extraesqueléticas sintomáticas e calcifilaxia. Estes pacientes em geral já estão em TRS, e idealmente o diagnóstico e o tratamento deveriam ter sido feitos previamente a tais complicações.

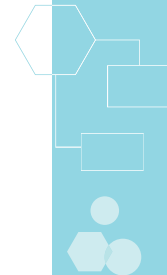
4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Na maioria das vezes, os pacientes são assintomáticos. Como as alterações no metabolismo ósseo iniciam no estágio 3 da IRC, atualmente recomenda-se monitorizar os níveis séricos de cálcio, fósforo, PTH e fosfatase alcalina em pacientes com a doença renal nesse estágio. Em crianças, um estudo mostrou que as alterações manifestam-se antes¹³, no estágio 2. O diagnóstico e as posteriores decisões terapêuticas devem ser feitos preferivelmente baseados em padrões, isto é, em medidas repetidas com alterações semelhantes, e não em medidas únicas. É importante também atentar para as diferentes metodologias empregadas pelos laboratórios, que devem fornecer os valores de referência para o método adotado.

O diagnóstico laboratorial de osteodistrofia renal é feito quando algum dos componentes do metabolismo ósseo (cálcio, fósforo, PTH) encontra-se alterado. Embasam esta conduta estudos observacionais sujeitos a vieses, principalmente por incluírem, na prática, somente pacientes em TRS^{3,14,15}. Apesar disto, as recomendações atuais são baseadas nesses estudos, na fisiopatologia e na patogênese da doença e na plausibilidade biológica¹.

A dosagem dos níveis séricos de PTH permite estabelecer o diagnóstico e definir a gravidade do hiperparatireoidismo secundário, porém não prediz com precisão o tipo de doença óssea, principalmente quando eles estão um pouco elevados^{16,17}. Níveis de PTH < 100 pg/ml estão associados à presença de doença adinâmica, enquanto níveis > 450 pg/ml estão relacionados com doença óssea associada ao hiperparatireoidismo ou à doença mista. Valores entre 100-450 pg/ml podem estar relacionados com osso normal ou com qualquer um dos padrões acima¹⁶.

A dosagem da fosfatase alcalina sérica também é um marcador importante e, em conjunto com o PTH, pode auxiliar no diagnóstico das diferentes formas de doença óssea associada à IRC. A combinação de níveis baixos de PTH e de fosfatase alcalina no soro sugere doença óssea com baixo remodelamento, enquanto níveis altos têm elevadas sensibilidade e especificidade para a doença com aumento de remodelamento ósseo¹⁸.



O método considerado padrão-ouro para o diagnóstico da doença óssea associada à IRC e seu subtipo é biópsia óssea da crista ilíaca, com o uso de tetraciclina e análise histomorfométrica¹⁹. Por ser um exame invasivo e pela boa correlação do PTH e da fosfatase alcalina em predizer alterações ósseas, está recomendado somente para algumas situações especiais, como fraturas inexplicadas, dor óssea persistente, hipercalcemia inexplicada, hipofosfatemia inexplicada, suspeita de toxicidade ao alumínio e previamente ao uso de bisfosfonados.

Densitometria óssea não está indicada, pois não tem valor diagnóstico ou prognóstico para esta população. Em crianças, o acompanhamento deve ser feito com medidas antropométricas¹.

Para o diagnóstico de calcificações extraesqueléticas, recomenda-se o uso de radiografia abdominal e ecocardiografia. A radiografia simples também pode ser utilizada para o diagnóstico dos outros espectros da doença, porém a sensibilidade é baixa e as alterações somente são vistas quando a doença já está em fase mais avançada.

Para o diagnóstico de intoxicação pelo alumínio, recomenda-se o uso do teste da desferroxamina (DFO)²⁰. Clinicamente, os pacientes se apresentam com osteomalacia, dores musculares e ósseas, anemia microcítica resistente à reposição de ferro, hipercalcemia e alterações neurológicas¹⁹. A dosagem não estimulada de alumínio não parece ser útil para o diagnóstico, estando, portanto, indicado o teste. Há vários protocolos para sua realização, porém o que parece ser mais seguro e efetivo é a utilização de 5 mg/kg de DFO²¹. Em um estudo que avaliou 77 pacientes em TRS, o nível de PTH < 150 pg/ml associado a aumento do alumínio sérico > 50 µg/l após a infusão de DFO demonstrou sensibilidade de 87% e especificidade de 95% para detecção de doença óssea por deposição de alumínio em biópsia óssea²⁰. O teste é feito com a administração de DFO na dose de 5 mg/kg de peso, 1 hora antes do término da sessão de hemodiálise. As amostras para dosagem de alumínio são coletadas antes da sessão na qual será feita a infusão (basal) e antes da próxima sessão de hemodiálise (estimulada). O padrão-ouro para o diagnóstico de doença óssea por intoxicação por alumínio é biópsia óssea.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

5.1 PARA USO DE ALFACALCIDOL E CALCITRIOL

As indicações de tratamento atuais diferem conforme o estágio da IRC. Pacientes com IRC nos estágios 3 – 5 que não estejam em TRS (Tabela 1) e que tenham PTH acima do limite superior do método devem ser, inicialmente, submetidos a tratamento da hiperfosfatemia ou hipocalcemia, conforme protocolos específicos. Pacientes em que o PTH não é corrigido com essas medidas e que apresentam um aumento progressivo do PTH devem ser tratados inicialmente com alfacalcidol ou calcitriol. Pacientes em TRS devem ter os níveis séricos de PTH mantidos entre 2 a 9 vezes o limite superior do método utilizado para sua dosagem¹. Alterações importantes dos níveis séricos de PTH para cima ou para baixo, embora ainda dentro deste intervalo, devem ser avaliadas para se iniciar ou modificar o tratamento, evitando que o PTH sérico fique fora do intervalo. A avaliação dos pacientes deve ser feita preferencialmente por nefrologista ou endocrinologista com experiência na área.

Tabela 1 - Classificação da Insuficiência Renal Crônica

Estágio	TFG* (ml/min/1,73 m ²)	Descrição
1	> 90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60 – 89	Lesão renal com TFG levemente diminuída
3	30 – 59	TFG moderadamente diminuída
4	15 – 29	TFG gravemente diminuída
5	< 15 ou TRS	Falência renal

* TFG: taxa de filtração glomerular



5.2 PARA USO DE DESFERROXAMINA

Pacientes que apresentam dosagem sérica não estimulada de alumínio elevada (60 – 200 µg/l) ou sinais e sintomas clínicos sugestivos de intoxicação devem ser submetidos ao teste para o diagnóstico de excesso de alumínio. Quando os pacientes têm história de exposição ao alumínio, deve também ser realizada previamente paratireoidectomia.

Pacientes com diagnóstico histológico de doença óssea adinâmica por depósito de alumínio à biópsia óssea são elegíveis para o tratamento com DFO. Pacientes sintomáticos com diagnóstico de intoxicação por alumínio após teste positivo com DFO também são elegíveis para o tratamento.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

6.1 PARA USO DE ALFACALCIDOL E CALCITRIOL

Pacientes com hiperfosfatemia ou hipercalcemia não devem receber alfacalcidol ou calcitriol até que as alterações sejam corrigidas, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da Hiperfosfatemia na IRC²². Após a correção, os medicamentos podem ser utilizados.

6.2 PARA USO DE DESFERROXAMINA

Pacientes com concentração não estimulada de alumínio > 200 µg/l não devem receber DFO pelo risco de neurotoxicidade. Nestes casos, o programa de TRS deve ser intensificado para diminuição dos níveis de alumínio antes da administração do fármaco.

Pacientes com contraindicação ou intolerância a alfacalcidol e a calcitriol não devem receber DFO.

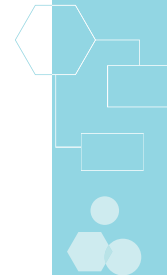
7 TRATAMENTO

O tratamento da osteodistrofia renal é baseado na correção das alterações do metabolismo ósseo. Para tanto, são utilizados fármacos que realizam quelação dos altos níveis de fósforo e análogos de vitamina D na forma ativa e cirurgia para remoção das glândulas paratireoides. Dentre os fármacos usados para o manejo da hiperfosfatemia na IRC, regulamentados pelo Ministério da Saúde conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Tratamento da Hiperfosfatemia na IRC²², incluem-se sais de cálcio e alumínio e sevelamer.

Alfacalcidol e calcitriol são usados em pacientes com IRC nos estágios 3-5 para corrigir as alterações do metabolismo ósseo e reduzir o risco de hiperparatireoidismo secundário ou sua progressão. Calcitriol é a forma ativa da vitamina D (1,25-OH₂-vitamina D), e alfacalcidol é um análogo sintético da vitamina D₃ que requer uma hidroxilação hepática para ser transformado na forma ativa da vitamina D (portanto, é chamado de pré-medicação).

Pacientes com IRC nos estágios 3-5 que não estejam em TRS e que tenham PTH sérico acima do limite superior do método devem ser, inicialmente, submetidos a tratamento da hiperfosfatemia, hipocalcemia e deficiência de vitamina D. A suspeita de deficiência de vitamina D deverá ser investigada com base na presença de determinados fatores de risco – não exposição ao sol ou residência em região geográfica do país onde a deficiência de vitamina D por estudos epidemiológicos tenha sido identificada. Como são poucos os estudos de base populacional sobre prevalência de hipovitaminose D no Brasil, destacando-se 1 estudo realizado em São Paulo e publicado em 2005, que evidenciou hipovitaminose D em idosos residentes na cidade de São Paulo²³, este protocolo sugere a suplementação de vitamina D para todos os indivíduos que residam em áreas de maior latitude que São Paulo, ou que não se exponham ao sol, fornecendo a dose diária mínima recomendada, conforme a idade.

Em pacientes em que o PTH não seja corrigido com tais medidas e que tenham aumento progressivo do PTH, devem ser iniciados análogos de vitamina D ou calcitriol. Os dois fármacos disponíveis (calcitriol e alfacalcidol) foram comparados com placebo em ensaios clínicos randomizados (ECR)^{24,25}. O estudo que comparou calcitriol com placebo²⁴ e que incluiu 30 pacientes com seguimento de 8 meses demonstrou que calcitriol reduziu os níveis de marcadores do metabolismo ósseo tanto séricos como de biópsia óssea. No caso do alfacalcidol, foram incluídos 176 pacientes com seguimento de 2 anos. O grupo que recebeu tratamento ativo apresentou melhora dos índices bioquímicos e histológicos quando comparado com o grupo placebo²⁵.



As grandes limitações de todos os estudos são seus desfechos laboratoriais ou histomorfométricos e o pequeno número de pacientes, além de outros problemas metodológicos, não havendo pesquisas com desfechos clínicos como desfecho primário. Os dados de desfechos clínicos existentes (mortalidade e desfechos cardiovasculares) são decorrentes de dados de segurança, não sendo desfechos primários. Em ECR contra placebo^{24,25} incluindo pacientes com IRC nos estágios 3 – 5, análogos da vitamina D reduziram os níveis séricos de PTH e melhoraram a histologia óssea. Apesar disso, as evidências de que estes desfechos laboratoriais resultem em melhores desfechos clínicos ainda são fracas.

Em pacientes em TRS, os medicamentos devem ser usados com o objetivo de manter o PTH sérico aproximadamente entre 2 a 9 vezes o limite superior do método utilizado para sua dosagem. Os níveis recomendados pelos consensos anteriores¹⁹ não são mais utilizados, pois não se mostraram úteis para prevenir as alterações em biópsias ósseas²⁶. Não existem ECRs com desfechos clínicos primários ou secundários avaliando o uso de calcitriol e alfacalcidol para tratamento de hiperparatireoidismo secundário em pacientes em TRS. Um estudo com desfecho de histologia óssea mostrou que o uso de calcitriol retardou o desenvolvimento de osteíte fibrosa, mas pode ter contribuído para o aumento de doença óssea adinâmica²⁷. Esse mesmo estudo mostrou que pacientes em uso de calcitriol, quando comparados com placebo, tinham menor nível sérico de PTH, porém apresentavam elevação dos níveis séricos de cálcio. Alfacalcidol não foi testado nessa população.

Estes dois grupos de pacientes foram avaliados em conjunto em uma metanálise²⁸ na qual foram incluídos 76 estudos, com 3.667 pacientes (a maioria deles em TRS). O estudo mostrou melhores resultados com os novos análogos da vitamina D em desfechos laboratoriais. Os desfechos clínicos não puderam ser avaliados pelo pequeno número de pacientes. A metanálise apresentava uma heterogeneidade importante, que pode comprometer seus achados²⁹.

Calcitriol pode ser administrado por via oral ou intravenosa. Há evidências para o uso das duas formulações³⁰, não apresentando diferenças com relação a desfechos bioquímicos. A metanálise já citada²⁸ mostrou superioridade da rota intravenosa para supressão do PTH, porém o estudo apresentava heterogeneidade significativa, tornando seus resultados questionáveis.

Em pacientes com IRC que forem submetidos a paratireoidectomia poderá ser necessário o uso de calcitriol no pós-operatório no caso de desenvolvimento de síndrome da fome óssea^{31,32}. O uso do fármaco nessa situação específica já foi avaliado por um ECR³³ pequeno (14 pacientes foram randomizados) que demonstrou que os pacientes que receberam calcitriol tiveram hipocalcemia menos grave e necessitaram de menores doses de suplementação de cálcio quando comparados com os que receberam placebo. Pela gravidade do quadro, é importante que os pacientes submetidos a paratireoidectomia sejam adequadamente monitorizados e, se desenvolverem hipocalcemia, que seja iniciada administração de calcitriol, com as doses reguladas conforme o nível de cálcio total e fósforo.

7.1 FÁRMACOS

- Alfacalcidol: cápsulas de 0,25 µg e 1 µg
- Calcitriol: cápsulas de 0,25 µg; ampolas de 1 µg para uso intravenoso
- Desferroxamina: frasco-ampola com 500 mg de pó liofilizado + ampolas de 5 ml de água

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Alfacalcidol

Pacientes com IRC graus 3-4: dose inicial de 0,25-0,5 µg/dia

Pacientes com IRC grau 5: dose inicial de 1-2 µg, 3 vezes por semana, após a hemodiálise, e 3 vezes por semana nos casos de diálise peritoneal

Calcitriol

Pacientes com IRC graus 3-4: dose inicial de 0,25-0,5 µg/dia

Pacientes com IRC grau 5:

a) via oral: 0,25-0,5 µg/dia ou 0,5-1 µg, 3 vezes por semana, após a diálise; nos casos de diálise peritoneal, pode-se utilizar a dose de 0,5-1 µg, 2 a 3 vezes por semana;



b) via intravenosa: 0,5-2 µg, 3 vezes por semana, após a diálise

As doses de alfacalcidol e calcitriol serão ajustadas de acordo com os níveis séricos de cálcio e fósforo, com aumentos de 0,25 a 0,5 µg a cada 4 semanas e de acordo com os níveis séricos de PTH intacto dosados ao menos 2 vezes por ano. Não há dose máxima recomendada para os medicamentos, devendo ser ela regulada pelos níveis séricos de cálcio, fósforo e PTH, conforme especificado no item Monitorização.

Para pacientes submetidos a paratireoidectomia, as doses de calcitriol dependem dos níveis de cálcio e fósforo, podendo chegar a 4 µg/dia.

Desferroxamina (DFO)

Para o teste diagnóstico: 5 mg/kg em 1 hora (ver o item Diagnóstico).

Para o tratamento de intoxicação por alumínio:

a) aumento > 300 µg/l ou efeitos colaterais durante o teste diagnóstico: 5 mg/kg, 1 vez por semana, por 4 meses. A DFO deve ser administrada de 1-5 horas antes da hemodiálise. Após 4 meses, a terapia deve ser suspensa por 1 mês e repetido o teste diagnóstico;

b) aumento de 50 a 299 µg/l e sem efeitos colaterais durante o teste: 5 mg/kg, 1 vez por semana, por 2 meses. A DFO deve ser administrada na última hora da hemodiálise. Após 2 meses a terapia, deve ser suspensa por 1 mês e repetido o teste;

c) aumento < 50 µg/l e sem efeitos colaterais: A DFO não deve ser administrada por 1 mês, e, após esse período, repetir o teste. Se no teste o aumento também for < 50 µg/l, a DFO deve ser suspensa por 4 meses e novamente repetido o teste após esse período. Se no último teste o aumento novamente for < 50 µg/l, a DFO deve ser suspensa em definitivo.

Em cada final de tratamento e novo teste, o paciente deve receber o tratamento conforme o aumento observado no último teste.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os pacientes em uso de alfacalcidol ou calcitriol devem ter o tratamento interrompido quando apresentarem níveis séricos de PTH 2 vezes abaixo do limite superior normal ou efeitos adversos (hipercalcemia ou hiperfosfatemia).

Os pacientes em uso de DFO devem ter o tratamento suspenso quando apresentarem 3 testes consecutivos com aumento do alumínio sérico < 50 µg/l.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios esperados com alfacalcidol e calcitriol são:

- normalização dos parâmetros bioquímicos do metabolismo ósseo;
- melhora dos sintomas de osteodistrofia renal;
- melhora das lesões ósseas.

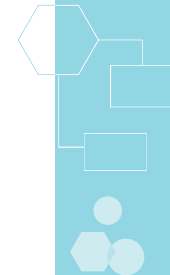
Os medicamentos também parecem melhorar a sobrevida e a incidência de eventos cardiovasculares nos pacientes com IRC, porém estes benefícios não foram demonstrados em ECR com boa qualidade metodológica.

Os benefícios esperados com DFO são:

- regressão dos sinais e sintomas de intoxicação por alumínio;
- melhora da histologia óssea quando esta for avaliada.

8 MONITORIZAÇÃO

Inexistem estudos que embasem a periodicidade dos exames laboratoriais para monitorização do tratamento. Atualmente, recomenda-se monitorização baseada nas alterações iniciais (do diagnóstico), no grau de IRC e no tratamento em uso¹. Portanto, indicam-se dosagens séricas de cálcio e fósforo a cada 6-12 meses em pacientes com IRC no estágio 3 e de PTH dependendo do nível inicial e da rapidez da progressão da IRC. Em pacientes com IRC no estágio 4, recomendam-se dosagens séricas de cálcio e fósforo a cada 3-6 meses e de PTH a cada 6-12 meses. Em pacientes no estágio 5 (incluindo os em TRS), a recomendação é dosar cálcio e fósforo séricos a cada 1-3 meses e PTH a cada 3-6 meses. Em pacientes que estejam em tratamento para osteodistrofia renal com anormalidades identificadas nos exames iniciais ou de monitorização, é aconselhável aumentar a frequência destes exames para a identificação de padrões e para o tratamento de possíveis efeitos adversos.



Em pacientes em TRS, o nível de PTH desejado é 2 a 9 vezes o limite superior do método adotado. Em pacientes que estão em uso de análogos de vitamina D e que venham a desenvolver hipercalcemia ou hiperfosfatemia, a dose deve ser reduzida ou o medicamento suspenso. A mesma conduta deve ser tomada se o PTH estiver abaixo de 2 vezes o limite superior do método.

Um ECR, envolvendo pacientes com IRC nos estágios 3 - 5, comparou alfacalcidol com placebo²⁵. Os resultados indicaram hipercalcemia em 14% do grupo alfacalcidol e em 3% do grupo placebo. No estudo que comparou calcitriol com placebo²⁴, 8 pacientes do grupo tratamento desenvolveram hipercalcemia, enquanto nenhum do grupo placebo desenvolveu esta complicação.

Um ECR com pacientes em TRS comparou calcitriol com placebo. Os resultados mostraram hipercalcemia em 16% dos pacientes em uso do medicamento ativo e em 5% dos que faziam uso de placebo²⁷.

DFO está associada a aumento da incidência de mucormicose. Foram também descritos neurotoxicidade visual e auditiva, distúrbios gastrointestinais, hipotensão e anafilaxia. Por essas razões, os pacientes que receberão o fármaco deverão realizar avaliações oftalmológicas e otorrinolaringológicas antes do início do tratamento e anualmente.

Pacientes com diagnóstico de doença do metabolismo ósseo associada à IRC devem ser tratados enquanto persistirem as alterações do metabolismo ósseo, muitas vezes indefinidamente. Os fatores que podem ocasionar a resolução das alterações e a possível interrupção do tratamento são transplante renal e correção de distúrbios metabólicos (hiperfosfatemia, intoxicação por alumínio), razão por que o tratamento deve ser reavaliado semestralmente, quando os pacientes estiverem em tratamento crônico ou mais frequentemente se apresentarem alguma alteração no quadro clínico ou laboratorial.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-130.
2. Thomas R, Kanson A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008;35(2):329-44, vii.
3. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* 2006;70(2):351-7. Epub 2006 May 31.
4. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, Jaar BG, Fink NE, Parekh RS, et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1650-8. Epub 2007 Dec 8.
5. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519-30. Epub 2008 Jun 2.
6. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr.* 2007;17(1):38-44.
7. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(Suppl 2):51-62.



8. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58(1):396-9.
9. Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58(5):2200-5.
10. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):672-9.
11. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Censo de Diálise SBN 2008 [Internet]. São Paulo: SBN; 2008 [citado 2009 Out 30]; Disponível em: <http://198.106.86.84/Censo/2008/censoSBN2008.pdf>
12. Araujo SM, Ambrosoni P, Lobão RR, Caorsi H, Moysés RM, Barreto FC, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int Suppl.* 2003;(85):S54-6.
13. Norman ME, Mazur AT, Borden S 4th, Gruskin A, Anast C, Baron R, et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr.* 1980;97(2):226-32.
14. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-8. Epub 2006 Nov 8.
15. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, Li S, Wang C, Collins AJ, et al. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4 Suppl 2):S56-68.
16. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004;24(3):209-16.
17. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol.* 2005;63(4):284-9.
18. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(3):506-12.
19. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
20. D'Haese PC, Couttenye MM, Goodman WG, Lemoniatou E, Digenis P, Sotornik I, et al. Use of the low-dose desferrioxamine test to diagnose and differentiate between patients with aluminium-related bone disease, increased risk for aluminium toxicity, or aluminium overload. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(10):1874-84.
21. Barata JD, D'Haese PC, Pires C, Lamberts LV, Simões J, De Broe ME. Low-dose (5 mg/kg) desferrioxamine treatment in acutely aluminium-intoxicated haemodialysis patients using two drug administration schedules. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(1):125-32.
22. Maffessoni R, Sander GB, Picon PD, Amaral KM, Krug BC, Manfro RC. Hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica. In: Picon PD, Beltrame A, editores. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. p. 455-60.
23. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54. Epub 2005 Jun 10.
24. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(5):929-36.
25. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ.* 1995;310(6976):358-63.
26. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, Neves KR, Canziani ME, Draibe SA, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;73(6):771-7. Epub 2008 Jan 9.
27. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 1986;26(4):185-91.
28. Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):840-53.
29. Tonelli M. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: nothing new under the sun. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):880-1.
30. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int.* 1994;45(6):1710-21.
31. Cruz DN, Perazella MA. Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):759-62.
32. Sampaio E, Moyses RM. Paratireoidectomia na DRC. *J Bras Nefrol.* 2008;30(Suppl 2):27-9.
33. Clair F, Leenhardt L, Bourdeau A, Zingraff J, Robert D, Dubost C, et al. Effect of calcitriol in the control of plasma calcium after parathyroidectomy. A placebo-controlled, double-blind study in chronic hemodialysis patients. *Nephron.* 1987;46(1):18-22.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Alfacalcidol, Calcitriol e Desferroxamina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfacalcidol**, **calcitriol** e **desferroxamina**, indicados para o tratamento de **osteodistrofia renal**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- alfacalcidol e calcitriol: controle mais adequado da doença com melhora dos problemas ósseos e dos sintomas;
- desferroxamina: controle do excesso de alumínio e melhora dos sintomas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a segurança para o uso dos medicamentos alfacalcidol e calcitriol durante a amamentação deve ser avaliada pelo médico assistente considerando riscos e benefícios, visto serem excretados pelo leite materno;
- efeitos adversos já relatados para alfacalcidol e calcitriol – aumento dos níveis de cálcio no sangue, prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza. Alguns efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição do desejo sexual, irritabilidade, coceiras, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo no sangue, aumento do colesterol, aumento das enzimas do fígado ALT e AST, perda de peso, inflamação no pâncreas e psicose (raramente);
- efeitos adversos já relatados para desferroxamina – reações no local de aplicação da injeção (dor, inchaço, coceira, vermelhidão), urina escura, vermelhidão da pele, coceira, reações alérgicas, visão borrada, catarata, zumbidos, tontura, dificuldade para respirar, desconforto abdominal, diarreia, câibra nas pernas, aumento dos batimentos do coração, febre, retardo no crescimento (em pacientes que começam tratamento antes dos 3 anos de vida), distúrbio renal e suscetibilidade a infecções;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

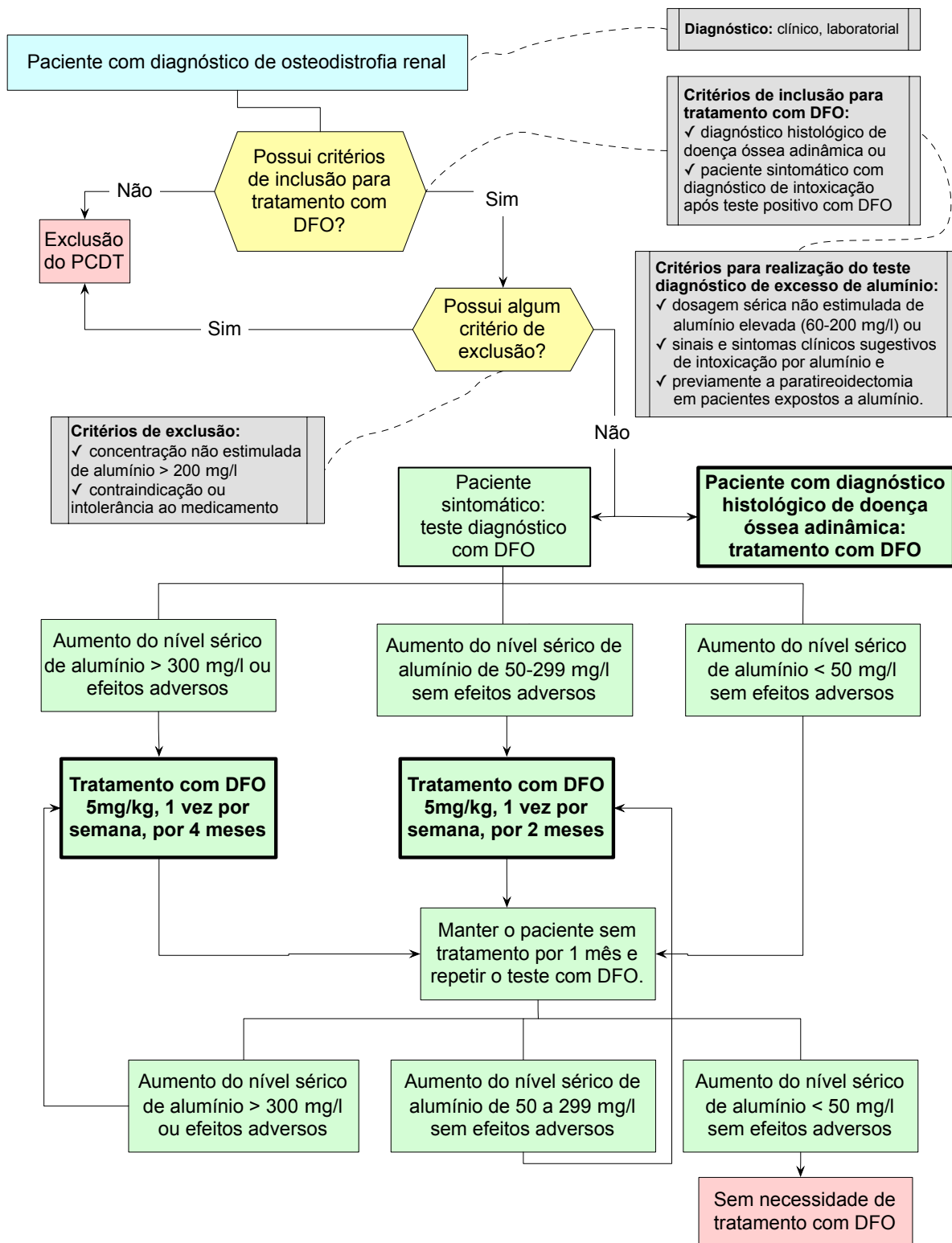
- ☐ alfacalcidol
- ☐ calcitriol
- ☐ desferroxamina



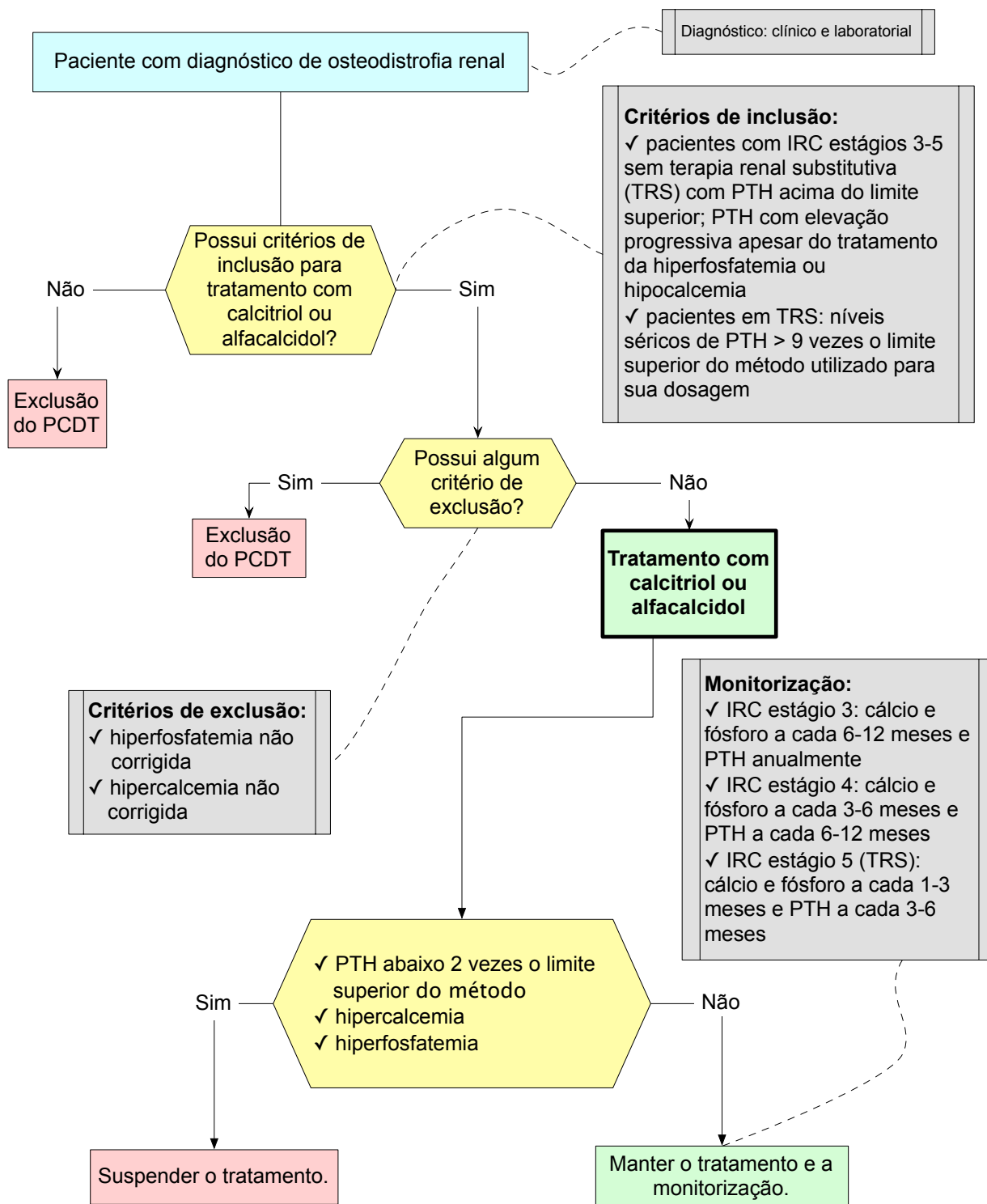
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

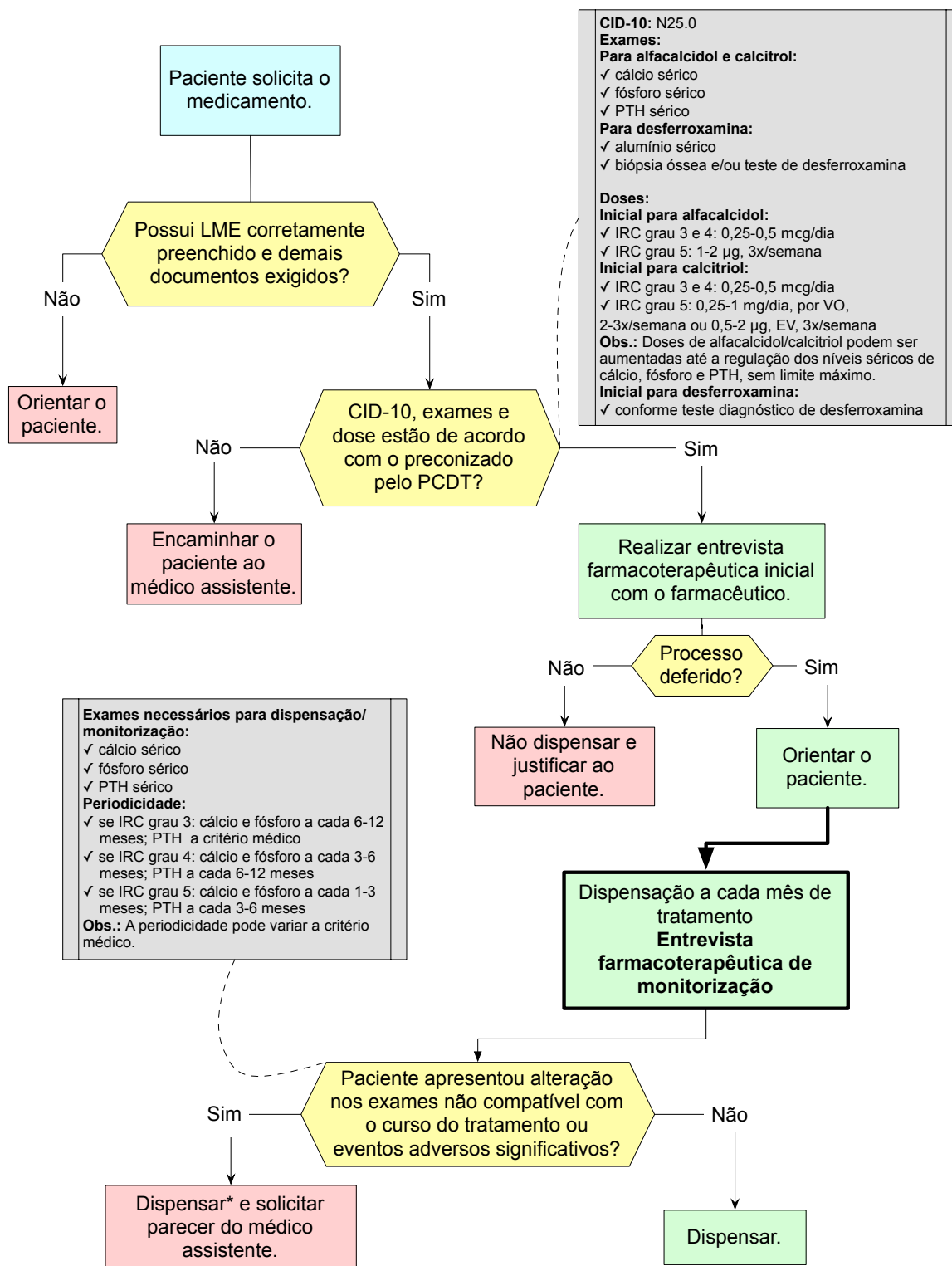
Fluxograma de Tratamento Osteodistrofia Renal



Fluxograma de Tratamento Osteodistrofia Renal



Fluxograma de Dispensação de Alfacalcidol, Calcitriol e Desferroxamina Osteodistrofia Renal



* Para alfacalcidol ou calcitriol: **se** níveis séricos de PTH abaixo de 2x o limite superior do normal ou hipercalcemia/hiperfosfatemia: **não dispensar.**
 Para DFO: **se** três testes consecutivos com aumento do alumínio sérico < 50 µg/l: **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Osteodistrofia Renal

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Em que estágio de IRC o paciente se encontra?

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

2.2 **Para paciente com prescrição de desferroxamina:** realizou avaliação oftalmológica e otorrinolaringológica antes do início do tratamento?

☐ não → Orientar sobre a importância da avaliação e encaminhar o paciente ao médico assistente

☐ sim → Dispensar

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

	Inicial	1º mês	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Data prevista*						
Data						
Cálcio sérico						
Fósforo sérico						
PTH sérico						

* A periodicidade dos exames pode variar de acordo com o grau da IRC e a critério médico.

Se IRC 3 → cálcio e fósforo séricos a cada 6-12 meses; PTH sérico a critério médico.
 Se IRC 4 → cálcio e fósforo séricos a cada 3-6 meses; PTH sérico a cada 6-12 meses.
 Se IRC 5 → cálcio e fósforo séricos a cada 1-3 meses; PTH sérico a cada 3-6 meses.

- 3.1 **Para paciente em uso de alfacalcidol ou calcitriol:** apresentou hiperfosfatemia, hipercalcemia ou PTH abaixo de duas vezes do limite superior do método?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida ou suspensa)
- 3.2 **Para paciente em uso de desferroxamina:** realizou avaliação oftalmológica e otorrinolaringológica anualmente?
 sim → Dispensar
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (orientar sobre a importância da avaliação)
- 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.4
- 3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣ Conduta

Principais reações adversas já relatadas:

Alfacalcidol e calcitriol: constipação, diarreia, secura da boca, cefaleia, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, anorexia, gosto metálico, mialgia, náuseas, vômitos, fadiga e astenia,

conjuntivite, diminuição da libido, irritabilidade, prurido, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, arritmias, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, perda de peso e psicose (raramente)

Desferroxamina: reações no local de aplicação da injeção (dor, inchaço, coceira, vermelhidão), urina escura, eritema, prurido, reações alérgicas, visão borrada, catarata, zumbidos, tontura, dispneia, desconforto abdominal, diarreia, câibra nas pernas, taquicardia, febre, distúrbio renal, infecções

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Alfacalcidol, Calcitriol e Desferroxamina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **OSTEODISTROFIA RENAL**.

1 DOENÇA

- A osteodistrofia renal é uma manifestação da insuficiência renal crônica com aparecimento de alterações ósseas.
- Os sintomas da doença são diversos, com diferentes manifestações conforme o grau da insuficiência renal crônica, variando desde alterações nos exames de sangue (cálcio, fósforo e PTH) até problemas ósseos importantes (como, por exemplo, quebra ou deformidades dos ossos).

2 MEDICAMENTO

- O medicamento altera os sintomas da doença, com melhora dos problemas nos ossos e dos resultados dos exames de sangue.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

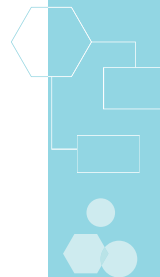
- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas ou os frascos-ampola na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem abrir ou mastigar) com ajuda de um líquido. Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias. Se você estiver em diálise, tome sempre após a sessão.
- Quando o medicamento for usado na forma de injeção, a administração será feita após a diálise na clínica ou no hospital.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como:
 - **para alfacalcidol e calcitriol** – prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza;
 - **para desferroxamina** – dor, inchaço, coceira ou vermelhidão no local da injeção, urina escura, vermelhidão da pele, coceira, reações alérgicas, problemas de visão, zumbidos, tontura, dificuldade para respirar, desconforto abdominal, diarreia, câibra nas pernas, aumento dos batimentos do coração e febre.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, entre em contato com o médico ou farmacêutico.
- Mais informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.



6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: sódio e fósforo séricos e PTH, a cada 1-6 meses, conforme orientação médica

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Puberdade Precoce Central

Portaria SAS/MS nº 111, de 23 de abril de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise do tratamento de puberdade precoce em crianças, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed, Embase e Cochrane até 15 de outubro de 2009. Foram encontrados alguns ensaios clínicos randomizados para agonistas de GnRH, mas eles não preenchiam os critérios de inclusão neste protocolo ou por não contemplarem a faixa etária adequada^{1,2}, ou por fazerem indicação diversa de puberdade precoce³, ou por associarem outro medicamento ao tratamento, como o hormônio do crescimento⁴⁻⁷, ou, ainda, por serem análises retrospectivas⁸. Tais estudos não foram, portanto, incluídos. Desta forma, foram avaliados os trabalhos mais relevantes disponíveis nas bases mencionadas, incluindo *guidelines* e consensos.

Na base Medline/Pubmed: *"precocious puberty" and "diagnosis"; "precocious puberty" and "treatment"*

Na base Embase: *'precocious puberty'/exp AND 'drug therapy'/exp*

Na base Cochrane: *"precocious puberty"*

2 INTRODUÇÃO

Puberdade é o processo de maturação biológica que, através de modificações hormonais, culmina no aparecimento de caracteres sexuais secundários, na aceleração da velocidade de crescimento e, por fim, na aquisição de capacidade reprodutiva da vida adulta. É resultado do aumento da secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas, o GnRH, o qual estimula a secreção dos hormônios luteinizante (LH) e foliculoestimulante (FSH), que, por sua vez, estimularão a secreção dos esteroides sexuais e promoverão a gametogênese^{9,10}.

Considera-se precoce o aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos^{11,12}.

Em 80% dos casos, a precocidade sexual é dependente de gonadotrofinas (também chamada de puberdade precoce central ou verdadeira)¹⁰. A puberdade precoce dependente de gonadotrofinas é em tudo semelhante à puberdade normal, com ativação precoce do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. A manifestação inicial em meninas é o surgimento do botão mamário e, em meninos, o aumento do volume testicular (≥ 4 ml). A secreção prematura dos hormônios sexuais leva à aceleração do crescimento e à fusão precoce das epífises ósseas, o que antecipa o final do crescimento e pode comprometer a estatura final. Porém, mesmo com início prematuro, em algumas crianças, a puberdade tem lenta evolução e não compromete a altura final^{9,13,14}. Por isso, a avaliação da progressão por 3-6 meses pode auxiliar na definição da necessidade ou não de tratamento de crianças nos estágios iniciais de puberdade, especialmente em meninas entre 6-8 anos¹¹.

A puberdade precoce é 10 a 23 vezes mais frequente em meninas do que em meninos^{12,15-17}. A incidência verificada em um estudo populacional na Dinamarca é de 20 casos para cada 10.000 meninas e de 5 casos para cada 10.000 meninos¹⁷. É frequentemente associada a alterações neurológicas, como tumores do sistema nervoso central (SNC), hamartomas hipotalâmicos, hidrocefalia, doenças inflamatórias ou infecções do SNC. Em meninas, a maior parte dos casos é idiopática. Em meninos, 2/3 dos casos estão associados a anormalidades neurológicas e, destes, 50% estão relacionados a tumores^{10,18}.

Em um número menor de casos, a precocidade sexual decorre da produção de esteroides sexuais não dependentes de gonadotrofinas. Nesta situação, também há o aparecimento de características sexuais secundárias e aceleração da velocidade de crescimento/idade óssea, mas tais manifestações não caracterizam a puberdade precoce verdadeira. Pode ser decorrente de tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares,

Consultores: Cristiane Kopacek, Regina Helena Elnecave, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, síndrome de McCune-Albright, hipotireoidismo grave, entre outras doenças^{11,12,15,19,20}.

O desenvolvimento isolado das mamas (telarca precoce) ou dos pelos pubianos (pubarca precoce) também é uma forma de precocidade sexual que não caracteriza puberdade. Todavia, em 18% - 20% dos casos, o aparecimento de mamas ou de pelos pode ser o primeiro sinal de puberdade precoce verdadeira. Há indicação de acompanhamento da evolução destes quadros^{11,12,15,20}.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E22.8 Outras hiperfunções da hipófise - puberdade precoce central

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Em meninas: presença de mamas com ou sem desenvolvimento de pelos pubianos ou axilares antes dos 8 anos

Em meninos: aumento do volume testicular (≥ 4 ml) e presença ou não de pelos pubianos ou axilares antes dos 9 anos

Dependendo da etapa do desenvolvimento puberal em que a criança se encontra, observa-se aceleração do crescimento.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial confirma a suspeita clínica de puberdade precoce. Utiliza-se a dosagem de LH, com limite de detecção de no mínimo 0,1 UI/l¹¹.

Em meninos, os valores basais de LH $> 0,2$ UI/l por ensaio imunoquimilumétrico (ICMA)²¹ e $> 0,6$ UI/l por ensaio imunofluorométrico (IFMA)²² confirmam o diagnóstico de puberdade precoce central.

Em meninas, como existe sobreposição importante de valores de LH basal pré-puberal e puberal inicial^{11,21}, é necessária a realização de teste de estímulo com GnRH, 100 μ g por via intravenosa, com aferições 0, 30' e 60' após. Este é considerado padrão-ouro para o diagnóstico tanto para meninos quanto para meninas com mais de 3 anos de idade. Valores de pico do LH $> 5,0$ a 8,0 UI/l confirmam o diagnóstico em ambos os sexos com os ensaios laboratoriais acima referidos^{11,15,23}.

Alternativamente, na impossibilidade do teste do GnRH, existem sugestões de que possa ser usado o teste com um agonista do GnRH (leuprorrelina), 2h após 3,75 mg, com resposta puberal sugerida $> 10,0$ UI/l^{20,24}.

A relação LH/FSH > 1 é mais frequente em indivíduos púberes e pode auxiliar na diferenciação entre puberdade precoce central progressiva e não progressiva^{11,20,25-27}.

4.3 EXAMES DE IMAGEM

Devem ser realizados os seguintes exames de imagem:

- radiografia de mãos e punhos – para avaliação da idade óssea segundo método de Greulich-Peyle, considera-se avanço de pelo menos 1 ano acima da idade cronológica;
- ultrassonografia pélvica – tamanho uterino > 35 mm de comprimento, volume > 2 ml, aspecto piriforme e aumento da espessura endometrial^{12,15} sugerem estímulo estrogênico persistente. Ovários com volume > 1 cm³ sugerem fortemente estimulação gonadotrófica persistente^{11,26}. Este dado é especialmente útil em meninas com menos de 3 anos quando os valores basais de LH e mesmo o teste de GnRH não forem adequados;
- ressonância magnética – é recomendada para todos os meninos e para meninas com menos de 6 anos com diagnóstico clínico e laboratorial de puberdade precoce central. Em meninas entre 6-8 anos também deve ser realizada quando houver suspeita clínica de alteração do SNC¹¹.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem uma das seguinte situações:

- meninas < 3 anos – sinais clínicos de puberdade rapidamente progressiva, idade óssea avançada,

aumento da velocidade de crescimento, LH em níveis puberais, ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino;

- meninas 3-6 anos – sinais clínicos de puberdade, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, LH basal ou no teste de estímulo em nível puberal, ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino;
- meninas 6-8 anos – sinais clínicos de puberdade rapidamente progressiva, idade óssea avançada, aumento da velocidade de crescimento, comprometimento da estatura final (abaixo do alvo familiar), LH no teste de estímulo em nível puberal, ultrassonografia com aumento do tamanho ovariano e uterino;
- meninos < 9 anos – sinais clínicos de puberdade, aumento da velocidade de crescimento, idade óssea avançada, comprometimento da estatura final, LH basal ou no teste de estímulo em nível puberal.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem pelo menos uma das seguintes situações:

- pubarca isolada precoce;
- telarca isolada precoce;
- produção de esteroides não estimulados por gonadotrofinas – tumores ou cistos ovarianos, tumores testiculares, hiperplasia adrenal congênita, tumores adrenais, síndrome de McCune-Albright;
- puberdade precoce lentamente progressiva, sem comprometimento da estatura final em meninas de 6-8 anos;
- idade óssea acima de 12 anos em meninas e de 13 anos em meninos;
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

7 CENTROS DE REFERÊNCIA

Os pacientes devem ter avaliação diagnóstica e acompanhamento terapêutico por endocrinologistas ou pediatras, cuja avaliação periódica deve ser condição para a dispensação do medicamento.

Pacientes com puberdade precoce central devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento, o ajuste das doses e o controle de efeitos adversos.

8 TRATAMENTO

Quando houver causa anatômica identificada (exemplo, tumores do SNC), o problema deve ser manejado por especialista da área. Adicionalmente, quando não há causa anatômica identificada, utilizam-se agonistas de longa ação do GnRH. Estes medicamentos suprimem a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e assim evitam a produção de esteroides sexuais³⁰. Estudos não comparativos longitudinais demonstraram que o tratamento promove a regressão das características sexuais secundárias³¹.

A nafarelina, quanto à eficácia, não difere dos demais análogos, podendo ser considerada um medicamento *me-too*. Seu esquema posológico é muito inferior em relação aos demais análogos disponíveis, necessitando de duas aplicações diárias comparadas com uma mensal ou trimensal dos demais.

Não há evidência de benefício ou ausência de efeitos adversos ao uso do agonista de GnRH em crianças pequenas para a idade gestacional (PIG), com autismo, em tratamento quimioterápico, com baixa estatura idiopática, com deficiência de GH ou com hipotireoidismo severo¹¹. Portanto, não está indicado nestas situações.

8.1 FÁRMACOS – ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Gosserrelina (implante subcutâneo): 3,6 mg a cada mês ou 10,8 mg a cada 3 meses
- Leuprorrelina: 3,75 mg (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses
- Triptorrelina: 3,75 mg (IM) a cada mês ou 11,25 mg a cada 3 meses



Não há superioridade terapêutica do uso trimestral sobre o mensal^{11,12,15}. Quando constatado bloqueio incompleto, pode-se indicar redução do intervalo entre as doses ou aumento das mesmas²⁹.

8.2 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Regressão dos caracteres sexuais secundários (estágios de Tanner)
- Diminuição da velocidade de crescimento
- Regressão dos níveis de gonadotrofinas para valores pré-puberais
- Não progressão da idade óssea

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento é realizado do momento do diagnóstico até a idade cronológica normal para desenvolvimento de puberdade, com expectativa de altura final dentro do alvo familiar e com idade óssea entre os 12 e 12,5 anos nas meninas e entre os 13 e 13,5 anos nos meninos^{18,20}.

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento com agonistas de GnRH deverá ser feita a partir de consultas clínicas com avaliação do estágio puberal (Tanner), do crescimento linear e da tolerância ou dos efeitos adversos do tratamento a cada 3 meses²⁰. Deve-se realizar radiografia simples de mãos e punhos para monitorização da idade óssea a cada 12 meses. Nos primeiros 3-6 meses de tratamento (antes da dose seguinte), novas dosagens de LH após estímulo são recomendadas, com o objetivo de evidenciar o bloqueio da secreção de gonadotrofinas. Espera-se que o LH se encontre em níveis pré-puberais. Alguns pontos de corte são sugeridos: LH < 2,3 UI/l 30' após GnRH e < 6,6 UI/l (IFMA) 60' após leuprorrelina²⁴ e LH < 2,0 UI/l 30' após GnRH (ICMA)²⁸.

Os análogos de GnRH são bem tolerados em crianças e adolescentes. Na primeira administração, pode haver sangramento vaginal. Ocasionalmente podem ocorrer cefaleia e fogachos, mas de curta duração. Reações locais podem ser vistas em 10% - 15% dos indivíduos e, em menor proporção, podem ocasionar abscessos estéreis^{20,27}. Raros casos de anafilaxia foram descritos. Apesar de dados limitados na literatura, não há relato de prejuízo da função ovariana ou de infertilidade após descontinuidade do tratamento. O tratamento não piora o quadro de excesso de peso relacionado à puberdade precoce¹¹.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após a interrupção do tratamento, os pacientes deverão ser acompanhados clinicamente a cada 6 meses para medidas antropométricas e avaliação da retomada da puberdade até o término do crescimento longitudinal.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE / AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se a criação de Centro de Referência para avaliação e monitorização clínica das respostas terapêuticas, decisões de interrupção de tratamento e avaliação de casos complexos.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cassio A, Cacciari E, Balsamo A, Bal M, Tassinari D. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5-8.5 years. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):329-32.
2. Bouvattier C, Coste J, Rodrigue D, Teinturier C, Carel JC, Chaussain JL, et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3575-58.
3. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med*. 2003;348(10):908-17.

4. van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, Mul D, Waelkens JJ, Jansen M, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1402-8. Epub 2007 Feb 6.
5. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Drop SL. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):185-90.
6. Tuvemo T, Jonsson B, Gustafsson J, Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Häger A, et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty. *Acta Paediatr.* 2004;93(11):1456-62.7. Mul D, Oostdijk W, Waelkens JJ, Schulpen TW, Drop SL. Gonadotrophin releasing hormone agonist treatment with or without recombinant human GH in adopted children with early puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(1):121-9.
8. Cassio A, Bal MO, Orsini LF, Balsamo A, Sansavini S, Gennari M, et al. Reproductive outcome in patients treated and not treated for idiopathic early puberty: long-term results of a randomized trial in adults. *J Pediatr.* 2006;149(4):532-6.
9. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2364-8.
10. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.
11. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR; ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009;123(4):752-62. Epub 2009 Mar 30.
12. Saenger P. Overview of precocious puberty [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 7]. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~o8Ty3Xsgl.Dg.kA&selectedTitle=1~150&source=search_result.
13. Palmert MR, Malin HV, Boepple PA. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):415-23.
14. Léger J, Reynaud M, Czernichow P. Do all girls with apparent idiopathic precocious puberty require gonadotropin-releasing hormone agonist treatment? *J Pediatr.* 2000;137(6):819-25.
15. Carel JC, Léger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
16. Bridges NA, Christopher JA, Hindmarsh PC, Brook CG. Sexual precocity: sex incidence and aetiology. *Arch Dis Child.* 1994;70:116-8.
17. Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics.* 2005;116(6):1323-8.
18. Partsch CJ, Heger S, Sippell WG. Management and outcome of central precocious puberty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):129-48.
19. Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res.* 2009;71(Suppl 1):64-7. Epub 2009 Jan 21.
20. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(1):18-31.
21. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA, Borges MF. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1424-9. Epub 2007 Feb 6.
22. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, et al. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3539-44.
23. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr.* 1995;127(1):40-6.
24. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonça BB. A single luteinizing hormone determination 2 hours after



- depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4338-42.
25. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(4):321-8.
 26. Herter LD, Golendziner E, Flores JA, Moretto M, Di Domenico K, Becker E Jr, et al. Ovarian and uterine findings in pelvic sonography: comparison between prepubertal girls, girls with isolated thelarche, and girls with central precocious puberty. *J Ultrasound Med.* 2002;21:1237-46.
 27. Tonini G, Marinoni S, Forleo V, Rustico M. Local reactions to luteinizing hormone releasing hormone analog therapy. *J Pediatr.* 1995;126(1):150-60.
 28. Lawson ML, Cohen N. A single sample subcutaneous luteinizing hormone (LH)-releasing hormone (LHRH) stimulation test for monitoring LH suppression in children with central precocious puberty receiving LHRH agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(12):4536-40.
 29. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, Fechner P, Gandrud LM, Durham E, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1862-7. Epub 2006 Jan 31.
 30. Lahlou N, Carel JC, Chaussain JL, Roger M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GnRH agonists: clinical implications in pediatrics. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(Suppl 1):723-37.
 31. Neely EK, Hintz RL, Parker B, Bachrach LK, Cohen P, Olney R, et al. Two-year results of treatment with depot leuprolide acetate for central precocious puberty. *J Pediatr.* 1992;121(4):634-40.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina

Eu, _____ (nome do (a)paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **gosserrelina**, **leuprorrelina** e **triptorrelina**, indicadas para o tratamento de **puberdade precoce**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- regressão do amadurecimento sexual (caracteres sexuais secundários);
- diminuição da velocidade de crescimento;
- regressão dos níveis de hormônios (gonadotrofinas).

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

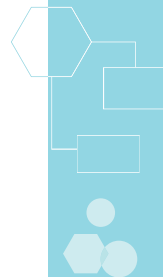
- contraindicação em gestantes ou em mulheres planejando engravidar;
- contraindicação para mulheres amamentando;
- efeitos adversos da gosserrelina – calorões, distúrbios menstruais, visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite. Os mais raros incluem angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitas;
- efeitos adversos da leuprorrelina – calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldades para dormir, delírios, dor no corpo, queda de cabelo e distúrbios oftalmológicos;
- efeitos adversos da triptorrelina – calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dor de cabeça, dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia, tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

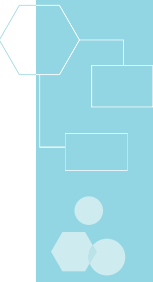
Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ☐ gosserrelina
- ☐ leuprorrelina
- ☐ triptorrelina

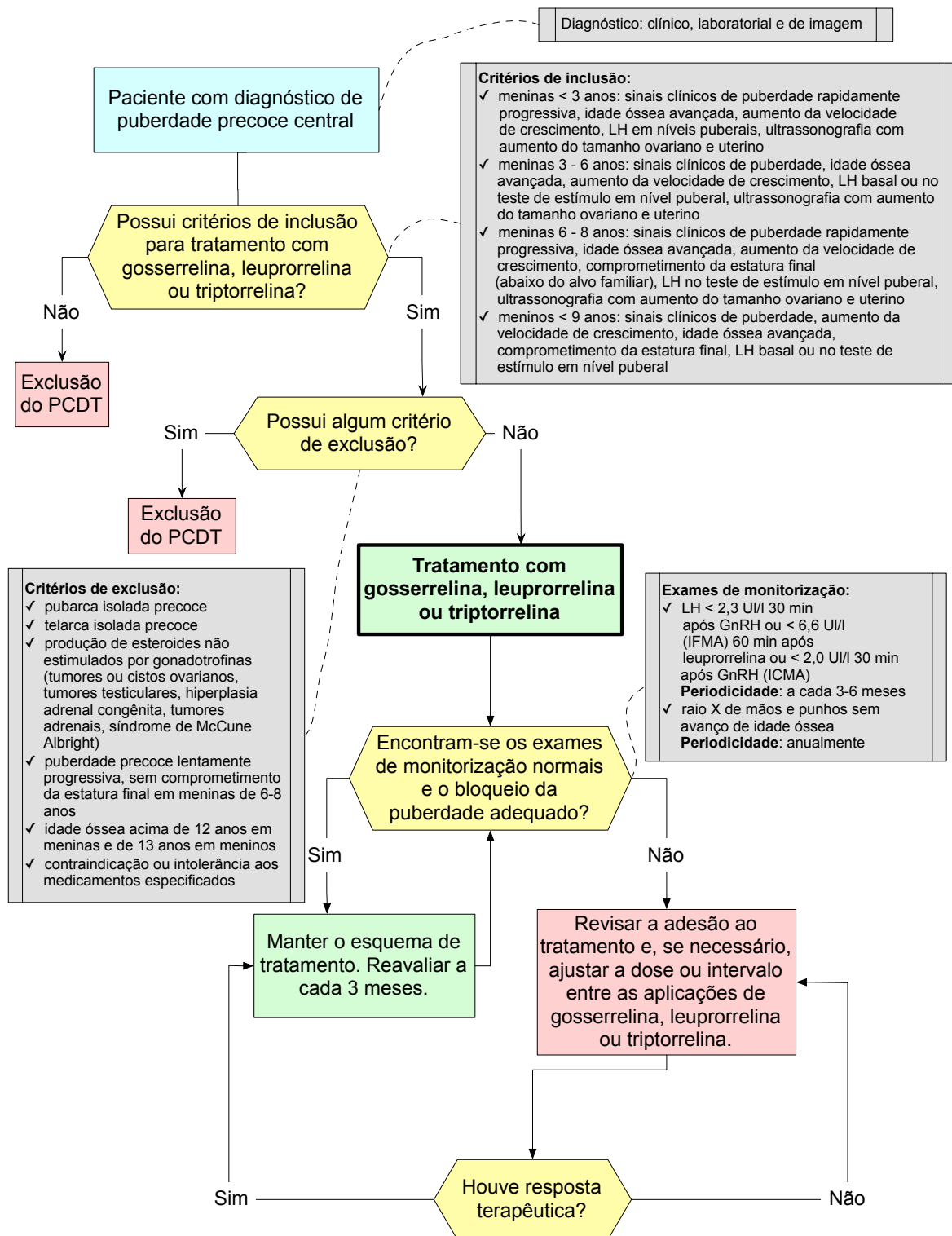


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

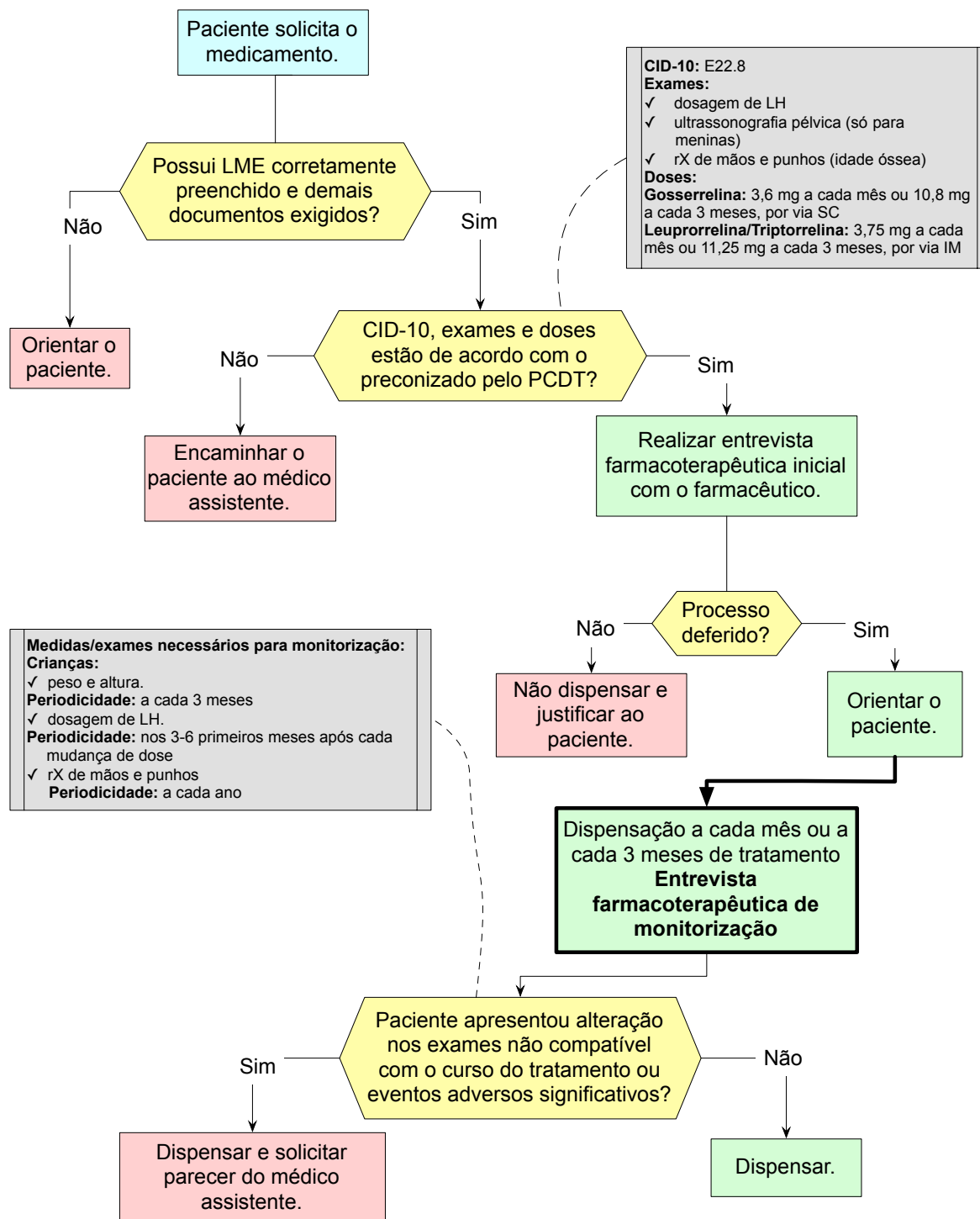
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Puberdade Precoce Central



Fluxograma de Dispensação de Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina Puberdade Precoce Central



Ficha Farmacoterapêutica Puberdade Precoce Central

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.2 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.3 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro das Medidas Antropométricas

Exames	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Previsão de data					
Data					
Peso					
Altura					

Registro do Exame de LH

Exames	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Previsão de data					
Data					
LH					

3.1 Encontra-se o LH em níveis pré-puberis? (pontos de corte: LH < 2,3 IU/l 30' após GnRH e < 6,6 IU/l (IFMA) 60' após leuprorrelina e LH < 2,0 IU/l 30' após GnRH (ICMA))

não → Passar para a pergunta 3.2

sim → Dispensar

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (quando constatado bloqueio incompleto, pode-se indicar a redução do intervalo entre as doses ou o aumento das mesmas)
sim → Dispensar

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
sim → Dispensar

não → Dispensar
sim → Passar para a pergunta 3.5

não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas

Gosserrelina: calorões, distúrbios menstruais, visão borrada, diminuição da libido, fadiga, cefaleia, náuseas, vômitos, insônia, ganho de peso, vaginite, dor no peito, dor nas pernas

Leuporrelina: calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, insônia, delírios, mialgias, alopecia e distúrbios oftalmológicos

Triptorrelina: calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, cefaleia, dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia, tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

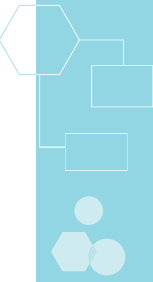
♠ Conduta do paciente para resolução do evento apresentado

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO*

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

* A dispensação pode ser feita a cada 3 meses (para apresentações trimestrais dos medicamentos).



Guia de Orientação ao Paciente Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.
SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **PUBERDADE PRECOCE CENTRAL**.

1 DOENÇA

- É uma doença que acelera o aparecimento das características sexuais antes da idade normal (adolescência). Nas meninas, pode ocorrer o crescimento das mamas e pelos nas axilas e na região genital. Nos meninos, pode ocorrer aumento dos testículos e crescimento de pelos nas axilas e na região genital.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora suas manifestações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). O medicamento deve ser guardado em temperatura inferior a 25°C.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não prepare ou injete o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientações com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor ou inchaço no local de aplicação da injeção, ondas de calor, dores nos ossos, alergias na pele, dor de cabeça, náuseas, vômitos, queda de cabelo.
- Nas meninas, na primeira aplicação, pode ocorrer sangramento pela vagina.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável (cuidador) e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

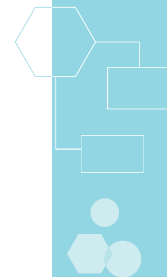
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Este medicamento pode ser usado 1 vez por mês ou a cada 3 meses. Portanto, verifique a apresentação recebida para não correr o risco de aplicá-lo em intervalos diferentes do recomendado. Em caso de dúvida, procure orientação com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).

8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.



9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: dosagens de LH nos primeiros 3-6 meses de tratamento antes da dose seguinte; radiografia de mãos e punhos a cada 12 meses

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Raquitismo e Osteomalacia

Portaria SAS/MS nº 209, de 23 de abril de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Das buscas na base de dados Medline/Pubmed com os termos “*Osteomalacia*”[Mesh], “*Rickets*”[Mesh], “*Hypophosphatemic Rickets, X-Linked Dominant*”[Mesh], “*Diagnosis*”[Mesh] e “*Therapeutics*”[Mesh], restringindo-se para artigos de tratamento de osteomalacia em humanos publicados desde janeiro de 2000 até novembro de 2009, foram encontrados 73 artigos, tendo sido incluídos os de interesse para este protocolo. A busca para artigos de tratamento de raquitismo usou as mesmas restrições (para artigos em língua inglesa), localizando 283 artigos. Foi também realizada busca na base de dados Embase. Foram ainda incluídos na revisão artigos não indexados e consultados livros-texto de Nefrologia e Endocrinologia. Também foi consultado o *UpToDate* 17.3, através do site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>.

2 INTRODUÇÃO

Raquitismo e osteomalacia são doenças caracterizadas por defeito de mineralização do osso. Usualmente elas coexistem na criança até o fechamento das cartilagens de crescimento. Osteomalacia ocorre por defeito de mineralização da matriz óssea, se apresenta na vida adulta e é uma das causas de baixa densidade mineral óssea; raquitismo é o defeito de mineralização das cartilagens de crescimento na criança e se apresenta com retardo no crescimento e deformidades esqueléticas¹.

O defeito de mineralização óssea que caracteriza a patogênese das duas doenças pode ocorrer por várias razões: alteração na produção do osteoide, falta dos substratos (cálcio e/ou fósforo), carência nutricional, deficiência ou incapacidade de absorver, metabolizar ou utilizar a vitamina D, tubulopatia perdedora de fósforo, deficiência da enzima fosfatase alcalina (hipofosfatasia), alteração no pH do osso (nas acidoses metabólicas) ou presença de substâncias inibidoras da mineralização (como bisfosfonados, alumínio e flúor)².

A deficiência de vitamina D é uma das principais causas tanto de raquitismo como de osteomalacia. Esta vitamina normalmente é sintetizada na pele humana exposta a raios UVB e é transformada em 25-hidroxivitamina D no fígado, que é a forma mais abundante da vitamina e é medida como marcador de suficiência da mesma. No rim, sob controle mais estrito, é sintetizada a forma mais ativa dessa vitamina, a 1-25-di-hidroxivitamina D². Uma das principais causas de raquitismo é a hipofosfatemia que pode ocorrer por perda tubular de fosfato secundária a excesso de hormônio da paratireoide (PTH) ou não. Esta alteração pode fazer parte da síndrome de Fanconi, na qual há defeito tubular proximal, tendo o mieloma múltiplo como causa mais comum em adultos³. Outra causa são as tubulopatias perdedoras de fósforo primárias, que podem ser herdadas ou adquiridas⁴.

O raquitismo pode ser classificado em hipocalcêmico ou hipofosfatêmico. Estes dois subtipos apresentam etiopatogenia e características clínicas e laboratoriais distintas. No entanto, em ambos há hipofosfatemia⁵. As causas mais comuns de raquitismo hipocalcêmico são deficiência de vitamina D ou resistência à sua ação. Raquitismo hipofosfatêmico é mais comumente causado por perda renal de fosfato. As causas de raquitismo também podem ser divididas em carenciais (que compreendem a exposição solar inadequada ou a ingestão inadequada de vitamina D, cálcio ou fósforo), dependentes de vitamina D (tipo I, sendo secundária a um defeito genético que diminui a hidroxilação renal da vitamina D, e tipo II, secundária a um defeito genético no receptor de vitamina D) e resistentes à vitamina D (decorrentes de perda renal de fosfato)¹.

Consultores: Rafael Selbach Scheffel, Tania Weber Furlanetto, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Outras causas mais raras de raquitismo são secundárias a tumores e doenças que cursam com má-absorção intestinal. O uso de alguns medicamentos também pode provocar raquitismo, como diuréticos de alça, glicocorticoides, anticonvulsivantes e produtos à base de alumínio⁶. Nos casos hereditários, diversas doenças já foram descritas como responsáveis pelo raquitismo hipofosfatêmico, podendo cursar com aumento da atividade do fator de crescimento do fibroblasto 23 (raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e raquitismo hipofosfatêmico autossômico recessivo) ou com defeitos nos canais de reabsorção de fósforo dependente de sódio (raquitismo hipofosfatêmico com hipercalemiúria hereditária). Destas, a mais comum é o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X^{4,7}.

A osteomalacia pode ser secundária a alteração em qualquer das etapas do metabolismo ou da ação da vitamina D e tem como causa mais comum deficiência da vitamina. No nosso meio, ocorre mais frequentemente por deficiência dietética e de exposição solar, porém também pode resultar de má-absorção intestinal⁸, insuficiência renal crônica ou resistência à sua ação. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, tanto em adultos jovens quanto em idosos, variam conforme a região geográfica, dependendo da latitude, sendo mais adequados perto da linha do Equador. Estas concentrações também variam conforme a estação do ano⁹.

Estudos brasileiros mostraram que a prevalência de hipovitaminose D também varia conforme a população^{10,11}. Verificou-se prevalência de 78% em pacientes internados em serviço de medicina interna e de 85% em pacientes idosos moradores de lares no Rio Grande do Sul^{12,13}. Um estudo de coorte com adultos, em São Paulo, mostrou pico de vitamina D no outono e nadir na primavera, refletindo a insolação UV do mês anterior¹⁴. Também em São Paulo, a prevalência de hipovitaminose D foi alta em idosos, ambulatoriais ou internados¹¹. Mais recentemente, uma pesquisa realizada em Belo Horizonte indicou prevalência de 42,4% de hipovitaminose D em pacientes ambulatoriais¹⁵.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- E55.0 Raquitismo ativo
- E55.9 Deficiência não especificada de vitamina D
- E64.3 Sequelas do raquitismo
- E83.3 Distúrbios do metabolismo do fósforo
- M83.0 Osteomalacia puerperal
- M83.1 Osteomalacia senil
- M83.2 Osteomalacia do adulto devido à má-absorção
- M83.3 Osteomalacia do adulto devido à desnutrição
- M83.8 Outra osteomalacia do adulto

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O raquitismo pode apresentar-se como baixa estatura e/ou diminuição da velocidade de crescimento. Além disso, tem como característica a presença de deformidades esqueléticas que mais comumente atingem as partes do esqueleto com crescimento mais rápido: antebraço distal, joelhos e junções costocondrais. Em geral, os sinais típicos de raquitismo são encontrados em quadros mais avançados e incluem atraso no fechamento das fontanelas, craniotabes, rosário raquítico, isto é, aumento das articulações costocondrais, sulcos de Harrison, que são causados pela tração dos músculos diafragmáticos nas costelas, aumento do punho e curvatura distal no rádio e na ulna e curvatura progressiva do fêmur e da tíbia⁶. Estas alterações dependem da idade, sendo mais comuns alterações nos membros inferiores em crianças que já iniciaram a deambulação.

Outras alterações encontradas no raquitismo são mais específicas de algumas de suas causas. Nos pacientes com raquitismo hipocalcêmico, pode ser encontrada hipoplasia do esmalte dentário, convulsões neonatais, diminuição do tônus muscular e aumento de infecções. No raquitismo hipofosfatêmico, ocorrem mais comumente abscessos dentários⁶. Nos pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II, frequentemente se observa alopecia¹⁶.

A osteomalacia pode ser assintomática. Quando sintomática, apresenta-se com sintomas inespecíficos, como dor óssea difusa e fraqueza muscular. A dor óssea é geralmente mais pronunciada na coluna lombar, na pelve e nas extremidades inferiores, onde podem ocorrer fraturas com trauma mínimo. Um sinal clínico importante é dor à palpação destes locais. A fraqueza muscular caracteristicamente é proximal e associada com hipotonia, atrofia e desconforto à movimentação. Deformidades esqueléticas são raras em adultos, porém podem ser vistas em pacientes com osteomalacia de longa duração.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A avaliação dos pacientes com raquitismo deve incluir a dosagem da fosfatase alcalina sérica. Exame útil para o acompanhamento da atividade da doença, usualmente os valores encontram-se muito acima da referência para a idade. Outros exames dependem da causa do raquitismo. Pacientes com raquitismo geralmente apresentam hipofosfatemia, porém o nível sérico de cálcio é normal em pacientes com a forma hipofosfatêmica. Já em portadores de raquitismo hipocalcêmico, o cálcio sérico é baixo ou próximo ao limite inferior do normal. Os níveis séricos de PTH tendem a estar elevados no raquitismo hipocalcêmico e normal no raquitismo hipofosfatêmico. Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D estarão baixos se a causa do raquitismo for deficiência de vitamina D (o valor de referência varia conforme a técnica utilizada para a medida, mas valores > 75 nmol/l ou 30 ng/ml são considerados necessários para maximizar os efeitos benéficos da vitamina D na saúde)¹.

Outros exames importantes para avaliar a causa de raquitismo são as dosagens de creatinina, CO₂ e enzimas hepáticas para exclusão de doença renal ou hepática como causas do raquitismo⁶. Idealmente, os casos de raquitismo dependente de vitamina D devem ser encaminhados para serviços especializados. Do mesmo modo, as alterações laboratoriais de osteomalacia são dependentes de sua causa (Tabela 1). No diagnóstico, em geral algum dos seguintes exames laboratoriais encontra-se alterado: dosagem sérica de cálcio, fósforo, PTH, 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina e excreção urinária de fósforo e cálcio¹.

Para o diagnóstico das formas de raquitismo ou osteomalacia secundárias à perda renal de fósforo, é importante o cálculo da taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP) através da fórmula:

$$\text{TRP} = (1 - \text{fração de excreção de fósforo}) \times 100 = (1 - \text{Pu} \times \text{Creatp} / \text{Pp} \times \text{Creatu}) \times 100$$

Pu: concentração de fósforo urinária

Creatp: concentração de creatinina plasmática

Pp: concentração de fósforo plasmática

Creatu: concentração de creatinina urinária

A fosfatúria é considerada aumentada (hiperfosfatúria) quando a TRP está acima de 85% em pacientes com hipofosfatemia¹⁷. A hipofosfatemia renal é diagnosticada quando o nível sérico do PTH é normal em paciente hipofosfatêmico com hiperfosfatúria.

Em um estudo retrospectivo com 17 pacientes com osteomalacia comprovada em biópsia óssea, as anormalidades laboratoriais encontradas foram as seguintes: fosfatase alcalina elevada em 94%, hipocalcemia ou hipofosfatemia em 47% (ambas abaixo do valor de referência em 12%), hipocalciúria em 18%, baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D em 29% e PTH elevado em 41%. Todos os pacientes apresentavam pelo menos 2 das seguintes alterações: hipocalcemia, hipofosfatemia, elevação da fosfatase alcalina ou alteração radiológica sugestiva de osteomalacia¹⁸.

Portanto, a avaliação laboratorial de pacientes com suspeita de osteomalacia deve ser iniciada com a solicitação dos exames supracitados. Para determinação de sua causa, os padrões descritos na Tabela 1 devem ser conhecidos. Se houver suspeita de deficiência de vitamina D, pode-se tentar um teste terapêutico com vitamina D (item Tratamento).



Tabela 1 - Alterações Laboratoriais nas Diferentes Causas de Osteomalacia

Causa	Cálcio sérico	Fósforo sérico	PTH	25-OH-vitamina D	Fosfatase alcalina	Excreção de fósforo	Excreção de cálcio
Deficiência de vitamina D	N ou B	B	E	B	E	B	B
Perda de fósforo	N	B	N	N	E/B	E	N/E
Acidose metabólica	N	B	E	N	N	E	E
Hipofosfatasia	N	N	N	N	B	N	N

N = normal; B = baixo; E = elevado

4.3 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

As alterações radiológicas decorrentes do raquitismo são melhor visualizadas nas placas de crescimento dos ossos com crescimento rápido, isto é, na ulna distal e nas metáfises dos joelhos. Os sinais iniciais são alargamento das epífises ósseas e perda da definição da zona entre a epífise e a metáfise. Com a progressão da doença, sinais como escavações, cistos e desorganização da placa de crescimento podem se manifestar. Outras alterações são diminuição do padrão trabecular, osteopenia e corticais finas. Em quadros graves, podem ser encontradas fraturas patológicas e pseudofraturas de Looser, que são linhas radioluscentes de 2-5 mm de largura, com bordas escleróticas, bilaterais e perpendiculares à margem cortical do osso.

A osteomalacia pode apresentar-se com baixa densidade mineral óssea. Um achado comum, porém não muito específico, é o adelgaçamento da cortical do osso. Achados radiológicos mais específicos são alterações em corpos vertebrais e pseudofraturas de Looser, achados radiológicos mais característicos da osteomalacia e mais frequentemente encontrados no colo femoral, mas também podem ser vistos em outros ossos. Esta alteração foi encontrada em 18% dos casos em um estudo com 17 pacientes diagnosticados através de biópsia óssea¹⁸. Os corpos vertebrais apresentam-se com perda da trabeculação óssea com a aparência de uma radiografia de baixa qualidade. Com o avanço da doença, as vértebras parecem grandes e biconvexas.

4.4 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

O exame padrão-ouro para o diagnóstico é análise histológica do osso, com marcação por tetraciclina. Este antibiótico é depositado como uma banda no local de mineralização e, por ser fluorescente, pode ser visto ao microscópio. A distância entre duas bandas de tetraciclina pode então ser medida e estimada a taxa de crescimento do osso. O valor normal é de 1µ/dia. Para o diagnóstico de osteomalacia devem estar presentes a diminuição da distância entre as bandas de tetraciclina e o aumento importante do osteoide (matriz não mineralizada).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalacia secundários à deficiência de vitamina D e cálcio de etiologia carencial devem ser tratados com vitamina D e cálcio.

Pacientes com raquitismo hipofosfatêmico hipercalcêmico devem receber somente fósforo.

Apenas os pacientes que apresentarem as duas condições abaixo poderão receber calcitriol:

- diagnóstico clínico, laboratorial e radiológico de raquitismo/osteomalácia com ou sem exame histopatológico;
- raquitismo/osteomalacia que não responde à reposição com vitamina D e cálcio, devido a:
 - dependência de vitamina D tipo I (*deficit* de síntese da 1,25-di-hidroxivitamina D);
 - dependência de vitamina D tipo II (resistência à ação da 1,25-di-hidroxivitamina D);
 - hipofosfatemia não hipercalcêmica;
 - deficiência de fosfatase ácida;
 - resistência à vitamina D;
 - secundário a doença hepática.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento com calcitriol os pacientes que apresentarem raquitismo hipofosfatêmico hipercalcêmico.

7 TRATAMENTO

O tratamento do raquitismo por deficiência de vitamina D deve ser feito com a suplementação desta vitamina. Além disto, doses adequadas de cálcio e exposição solar devem ser orientadas. Suplementação de vitamina D está recomendada para crianças a partir de 2 meses de vida até a adolescência (400 UI por dia) para prevenção da deficiência vitamínica¹⁹.

O tratamento do raquitismo já foi investigado em ensaios clínicos randomizados (ECR). Um ECR aberto, com 42 crianças, na Turquia, comparou cálcio, vitamina D ou a combinação dos dois medicamentos para o tratamento do raquitismo secundário à deficiência de vitamina D. A combinação de tratamentos alcançou desfechos bioquímicos, isto é, níveis séricos de cálcio e fosfatase alcalina melhores do que os dois tratamentos separados. Apesar de os autores concluírem que o tratamento combinado é melhor do que os dois tratamentos separados, os grupos randomizados para somente cálcio ou somente vitamina D apresentaram melhora nos níveis de fosfatase alcalina e nas alterações radiológicas quando comparados com o início do estudo. Esta diferença foi similar quando todos os grupos foram comparados²⁰.

Outro ECR, duplo-cego, realizado na Nigéria, que incluiu 123 crianças com raquitismo, também comparou os tratamentos com vitamina D, cálcio ou a combinação de ambos. As crianças que receberam cálcio e tratamento combinado apresentaram melhores desfechos, isto é, elevação do nível sérico de cálcio e queda no nível sérico de fosfatase alcalina quando comparados com o grupo que recebeu apenas vitamina D, demonstrando que a ingestão de cálcio é parte importante do tratamento²¹.

A maioria dos estudos sobre o uso de calcitriol no tratamento do raquitismo dependente de vitamina D tipo I e tipo II é de série de casos^{22,23}. Nos pacientes com raquitismo dependente de vitamina D tipo II, a resposta ao tratamento é menos previsível, por depender do grau de defeito no receptor. Da mesma forma, o tratamento dos raquitismos hipofosfatêmicos é fundamentado em série de casos e em entendimento fisiopatológico²⁴. Os pacientes devem ser tratados com suplementação de fósforo e calcitriol, a não ser nos casos de raquitismo hipofosfatêmico com hipercalcúria (> 4 mg/kg de peso em urina coletada em 24 horas) hereditária nos quais se recomenda não usar calcitriol, pois estes pacientes apresentam nível elevado de 1,25-di-hidroxivitamina D⁷. Nos casos de raquitismo associado a neoplasias, o tratamento é o mesmo da doença básica.

Em pacientes com osteomalacia, o primeiro objetivo do tratamento é a correção da causa básica, quando possível. Além disto, devem ser corrigidos os distúrbios decorrentes (hipocalcemia, hipofosfatemia). O tratamento tanto da causa quanto das alterações do metabolismo ósseo decorrente irá variar conforme o mecanismo de desenvolvimento da osteomalacia.

Como no raquitismo, na deficiência de vitamina D, a suplementação deve ser feita com vitamina D, e não com calcitriol. Diversos estudos têm proposto esquemas diferentes de doses, e o aspecto mais importante parece ser a dose cumulativa, e não sua frequência. Um ECR que comparou 3 posologias diferentes em mulheres idosas com fratura de quadril prévia (1.500 UI por dia, 10.500 UI por semana e 45.000 UI por mês) demonstrou que os 3 grupos de tratamento apresentaram aumento semelhante dos níveis séricos de 25-OH-vitamina D²⁵. Outros esquemas propostos são o uso de dose de ataque de vitamina D (50.000 UI por semana por 6 a 8 semanas), seguida de dose de manutenção de 800 a 1.000 UI por dia, até o uso de 100.000 UI a cada 3 meses².

Diversos estudos têm demonstrado que este tratamento corrige as alterações do metabolismo ósseo e melhora os sintomas e a força muscular². Além disso, trabalho recente observou redução do número de quedas, que é um fator de risco importante para fraturas. Existem evidências de que a suplementação de vitamina D pode ter também outros benefícios, como melhora em eventos cardiovasculares e até redução de mortalidade²⁶. Estes pacientes, como os com raquitismo, também devem ter aporte adequado de cálcio.



7.1 FÁRMACOS

Os fármacos utilizados para tratamento de raquitismo e osteomalacia são vitamina D, calcitriol e preparações de cálcio e de fósforo.

- **Vitamina D**
Inexistem, no Brasil, preparações de vitamina D isoladas, dispondo-se somente de combinação com cálcio ou vitamina A. O uso deste medicamento deve ser feito conforme a dose indicada no item Esquemas de Administração, com o cuidado de evitar doses excessivas de cálcio ou vitamina A.
- **Calcitriol:** cápsula de 0,25 µg.
- **Preparações de cálcio**
Diversas preparações de cálcio estão disponíveis no Brasil com diferentes sais de cálcio, vias de administração (VO e IV) e dose de cálcio elemento. O tratamento deve ser feito com as dosagens sugeridas no item Esquemas de Administração, que é sempre em relação ao cálcio elemento.
- **Preparações de fósforo**
Inexistem preparações comerciais de fósforo no Brasil, sendo que a administração deste elemento é feita com o uso de soluções fosfatadas, cuja fórmula encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Solução Fosfatada (15 mg de fósforo elementar por ml de solução)²⁴

Componente	Quantidade
Fosfato de sódio monobásico	11,55 g
Fosfato de sódio dibásico (anidro)	55,6 g
Xarope simples	300 ml
Solução conservante	10 ml
Essência de groselha	1 ml
Água destilada	1.000 ml

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Vitamina D**

Para crianças com raquitismo por deficiência de vitamina D, a recomendação atual de tratamento é feita conforme a idade. Crianças com menos de 1 mês devem receber 1.000 UI por dia, crianças de 1 a 12 meses devem receber 1.000 a 5.000 UI por dia e crianças com mais de 1 ano devem receber 5.000 UI por dia. A estes pacientes também deve ser administrada dose adequada de cálcio (30 a 75 mg/kg/dia em cálcio elemento)²⁷.

Para adultos com deficiência de vitamina D, vários esquemas posológicos já foram propostos. Podem ser administradas doses semanais de 50.000 UI por 6 a 12 meses seguidas de dose de reposição de 800 UI por dia. Um esquema alternativo é o uso de doses diárias maiores (2.000 UI por dia). Em pacientes com doenças que cursam com má-absorção, doses maiores podem ser necessárias.

- **Calcitriol**

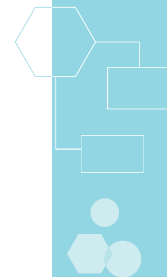
A dose inicial de calcitriol para raquitismo dependente de vitamina D tipo I é de 1 µg/dia para crianças < 10 kg e de 2 µg/dia para crianças acima deste peso. Esta dose é mantida até a resolução das lesões ósseas e, após, é prescrita a dose de manutenção que varia de 0,25 µg a 1 µg por dia. Pacientes com raquitismo dependente de vitamina D do tipo II devem ser tratados inicialmente com 2 µg de calcitriol e 1.000 mg de cálcio elemento por dia. As doses devem ser individualizadas para estes pacientes conforme a resposta clínica e laboratorial. Nos casos de raquitismo hipofosfatêmico secundário à perda tubular de fósforo, a dose recomendada de calcitriol é de 30 a 70 ng/kg/dia, em 1 ou 2 doses²⁴. Os pacientes com raquitismo hipofosfatêmico com hipercalemiúria hereditária não devem receber calcitriol, pois apresentam níveis elevados de 1,25-di-hidroxivitamina D⁷.

- **Preparações de cálcio**

Para crianças com raquitismo secundário à deficiência de cálcio, a dose recomendada é de 1.000 mg de cálcio elemento por dia²¹.

- **Preparações de fósforo**

A dose de fósforo recomendada para o tratamento de formas de raquitismo com perda urinária de fósforo é de 30 a 60 mg/kg/dia. Deve-se iniciar com doses mais baixas e promover um aumento gradativo. O fósforo deve ser administrado de 4 a 6 vezes por dia para estes pacientes, longe da ingestão de leite⁴.



7.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Nos pacientes com raquitismo e osteomalacia secundários à deficiência de vitamina D, o tratamento com vitamina D deve ser mantido até a normalização das alterações bioquímicas, radiológicas e a resolução dos sintomas. Após este período, o paciente deve receber dose de manutenção, não sendo mais necessárias doses para reposição da deficiência.

Nos pacientes com indicação para o uso de calcitriol, o tratamento deve ser mantido até o término do crescimento nas crianças. Na fase adulta, os pacientes devem ser tratados se apresentarem sintomas de dor óssea ou fraturas que não consolidam.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

No caso da osteomalacia secundária à deficiência de vitamina D, espera-se resolução dos sintomas e das alterações no metabolismo ósseo, além de melhora da densidade mineral óssea. O aumento da excreção urinária de cálcio é um indicador importante da melhora dos níveis de vitamina D.

O tratamento das formas hipofosfatêmicas de raquitismo provoca redução dos níveis plasmáticos de fosfatase alcalina que podem atingir a faixa de normalidade ou situarem-se discretamente acima dos valores normais. Por outro lado, o tratamento não resulta em normalização dos níveis plasmáticos de fósforo ou da reabsorção tubular de fosfato. Apesar de melhorar, o tratamento não restaura totalmente o ritmo de crescimento. As deformidades ósseas secundárias podem ser prevenidas e algumas vezes corrigidas com este tratamento²⁴.

8 MONITORIZAÇÃO

Crianças que estão sendo tratadas com vitamina D devem ser monitorizadas com dosagem dos níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina e com dosagem de níveis urinários de cálcio 4 semanas após o início do tratamento. Após a primeira avaliação, os exames devem ser repetidos em 3 meses juntamente com radiografias das áreas atingidas para avaliação da resolução das lesões.

Crianças tratadas com calcitriol devem ser monitorizadas mensalmente no início do tratamento com dosagem de níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH e com dosagem de níveis urinários de cálcio. Radiografias das áreas atingidas devem ser realizadas no primeiro mês e 3 meses após o início do tratamento. Estas avaliações devem ser feitas em menos tempo naqueles que utilizam doses elevadas de calcitriol. Na fase de manutenção do tratamento, as avaliações devem ser realizadas trimestralmente, e a dose, ajustada para alcance da resposta terapêutica.

Os principais efeitos adversos do tratamento com vitamina D ou seus análogos são hipercalcemia e hipercalcúria. O calcitriol apresenta taxas mais elevadas destas complicações, razão por que o monitoramento deve ser mais rigoroso.

A reposição de fósforo pode apresentar efeitos colaterais transitórios, como dor abdominal e diarreia. Além disto, a palatabilidade das formas disponíveis de fósforo para reposição dificulta seu uso. O tratamento dos tipos de raquitismo deve ser interrompido 1 semana antes das cirurgias ortopédicas eletivas, com o intuito de se prevenir hipercalcemia secundária à imobilização prolongada no pós-operatório. Outras complicações relacionadas a estas doenças e a seu tratamento incluem hiperparatireoidismo secundário e terciário e nefrocalcinose, relacionadas ao uso de dose excessiva de fósforo com hipocalcemia secundária que estimula a secreção de PTH. Por estas razões, os pacientes devem ser avaliados trimestralmente através de exame clínico e dosagens séricas de cálcio, fósforo, creatinina e fosfatase alcalina. Dosagens urinárias de cálcio, fósforo e creatinina também são importantes. Dosagem de PTH e ultrassonografia renal devem ser realizadas anualmente²⁴.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com diagnóstico de raquitismo ou osteomalacia devem ser tratados enquanto persistirem as alterações do metabolismo ósseo, muitas vezes indefinidamente, e reavaliados anualmente.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a



duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic Bone Disease. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 1269-310.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
3. Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(4):479-90.
4. de Menezes Filho H, de Castro LC, Damiani D. Hypophosphatemic rickets and osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(4):802-13.
5. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):392-401. Epub 2009 Jun 6.
6. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, Kamat D. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician*. 2006;74(4):619-26.
7. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9(2):171-80. Epub 2008 Mar 26.
8. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(6): 639-45.
9. Premaor MO, Furlanetto TW. [Vitamin D deficiency in adults: to better understand a new presentation of an old disease]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(1):25-37. Epub 2006 Apr 17. Portuguese.
10. Linhares ER, Jones DA, Round JM, Edwards RH. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr*. 1984;39(4):625-30.
11. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. [Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(3):437-42. Portuguese.
12. Premaor MO, Alves GV, Crossetti LB, Furlanetto TW. Hyperparathyroidism secondary to hypovitaminosis D in hypoalbuminemic is less intense than in normoalbuminemic patients: a prevalence study in medical inpatients in southern Brazil. *Endocrine*. 2004;24(1):47-53.
13. Scalco R, Premaor MO, Fröhlich PE, Furlanetto TW. High prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in elders living in nonprofit homes in South Brazil. *Endocrine*. 2008;33(1):95-100. Epub 2008 Apr 10.
14. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1649-54. Epub 2005 Jun 10.
15. Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. [Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):482-8.
16. Macedo LC, Soardi FC, Ananias N, Belangero VM, Rigatto SZ, De-Mello MP, et al. Mutations in the vitamin D receptor gene in four patients with hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(8):1244-51.
17. Mughal Z. Rickets in childhood. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002;6(3):183-90.
18. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med*. 1993;95(5):519-23.
19. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142-52.
20. Kutluk G, Cetinkaya F, Basak M. Comparisons of oral calcium, high dose vitamin D and a combination of these in the treatment of nutritional rickets in children. *J Trop Pediatr*. 2002;48(6):351-3.
21. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Reading JC, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *N Engl J Med*. 1999;341(8):563-8.

22. Hochberg Z. Vitamin-D-dependent rickets type 2. *Horm Res.* 2002;58(6):297-302.
23. Delvin EE, Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM. Vitamin D dependency: replacement therapy with calcitriol? *J Pediatr.* 1981;99(1):26-34.
24. de Menezes Filho HC, Corea PHS; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X [Internet]. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina; 2004 [citado 18 Mai 2010]. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/29-RaquitismoH.pdf.
25. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3430-5. Epub 2008 Jun 10.
26. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1730-7.
27. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122(2):398-417.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Calcitriol

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **calcitriol** indicado para o tratamento de **raquitismo** e **osteomalacia**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- melhor controle da doença;
- melhora dos problemas ósseos e dos sintomas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

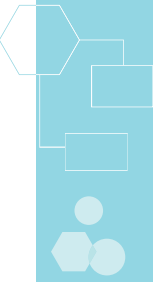
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a segurança para o uso do medicamento durante a amamentação deve ser avaliada pelo médico assistente considerando riscos e benefícios, visto ser excretado pelo leite materno;
- efeitos adversos já relatados – aumento dos níveis de cálcio no sangue, prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda de apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza. Alguns efeitos crônicos podem incluir conjuntivite, diminuição do desejo sexual, irritabilidade, coceiras, infecções do trato urinário, febre alta, aumento da pressão arterial, batimentos cardíacos irregulares, aumento da sensibilidade dos olhos à luz ou irritação, aumento dos níveis de fósforo no sangue, aumento do colesterol, aumento das enzimas do fígado (ALT e AST), perda de peso, inflamação no pâncreas e psicose (raramente);
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

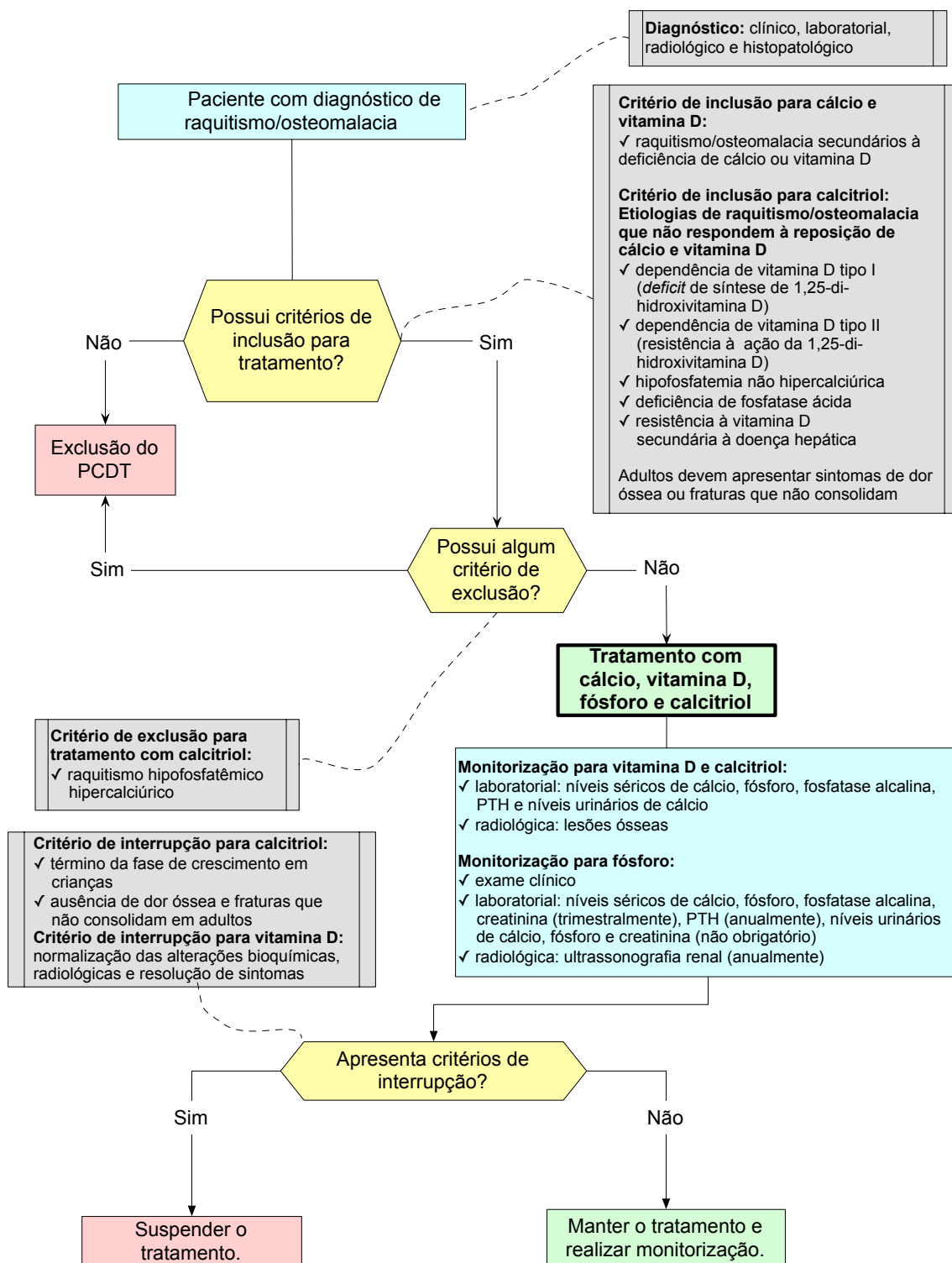
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

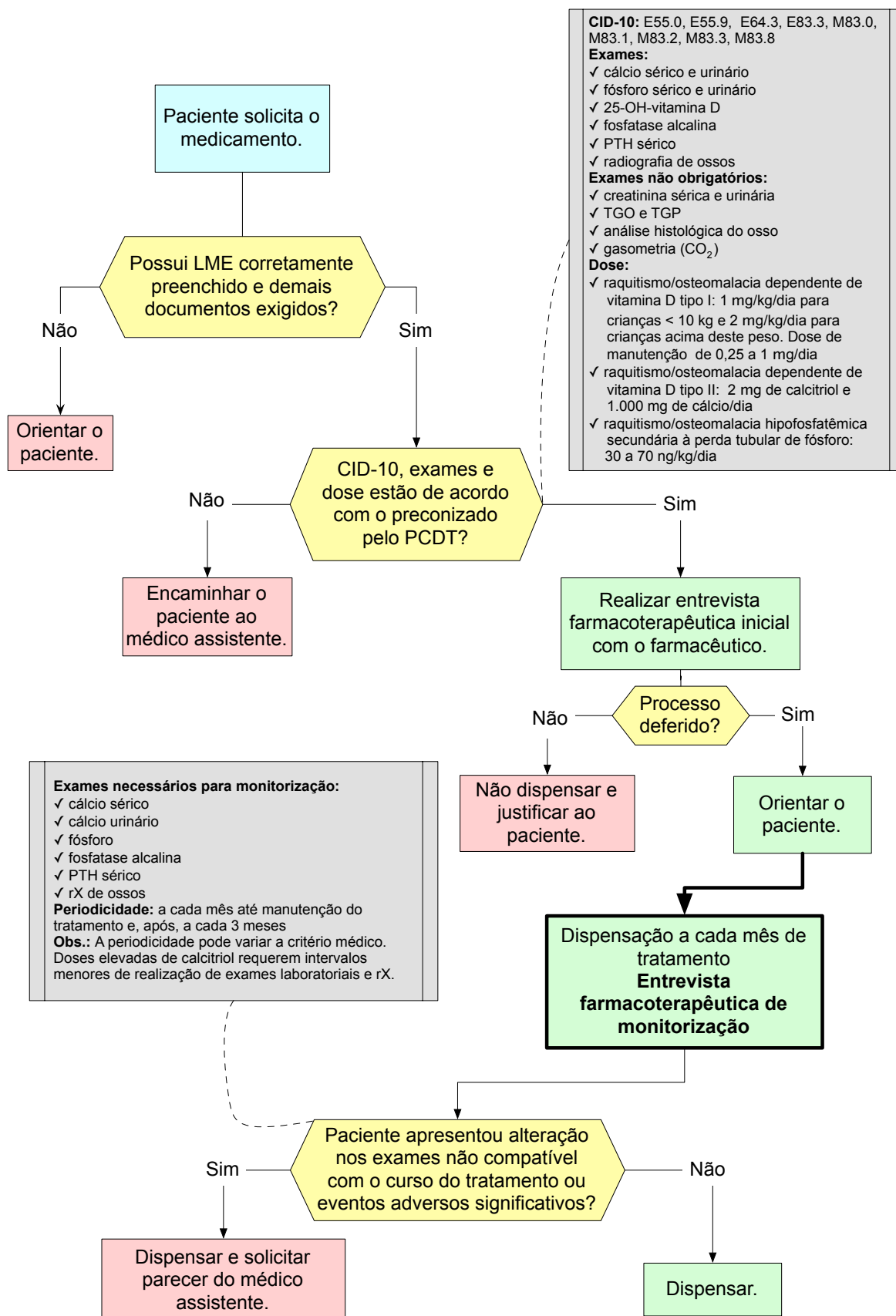
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Raquitismo e Osteomalacia



Fluxograma de Dispensação de Calcitriol Raquitismo e Osteomalacia



Ficha Farmacoterapêutica

Raquitismo e Osteomalacia

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa de raquitismo ou osteomalacia?

- ☐ Carencial → considerar apenas tratamento com cálcio e vitamina D
- ☐ Dependentes de vitamina D: ☐ tipo I ☐ tipo II
- ☐ Resistentes à vitamina D
- ☐ Secundárias a tumores → tratar a doença de base
- ☐ Doenças que cursam com má-absorção intestinal
- ☐ Uso de medicamentos (diuréticos de alça, glicocorticoides, anticonvulsivantes, produtos à base de alumínio)
- ☐ Insuficiência renal crônica

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

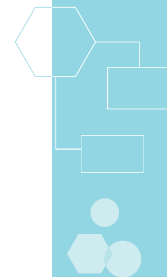
- ☐ não
- ☐ sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
- ☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
Cálcio sérico							
Cálcio urinário							
Fósforo							
Fosfatase alcalina							
PTH							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista*						
Data						
Cálcio sérico						
Cálcio urinário						
Fósforo						
Fosfatase alcalina						
PTH						

* Durante a manutenção do tratamento, os exames podem ser realizados a cada 3 meses.

3.1 Houve melhora dos resultados dos exames laboratoriais?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser ajustada para alcance da dose terapêutica)

sim → Dispensar

3.2 Realizou raio X das áreas atingidas no primeiro mês e 3 meses após o início do tratamento?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Dispensar

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



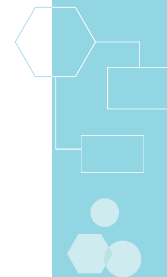
TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: constipação, diarreia, secura da boca, cefaleia, sede intensa, poliúria, perda do apetite, gosto metálico, mialgia, náuseas, vômitos, astenia, conjuntivite, perda da libido, irritabilidade, prurido, infecções do trato urinário, febre alta, hipertensão, taquicardia, fotossensibilidade

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente

Calcitriol

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **RAQUITISMO E OSTEOMALACIA**.

1 DOENÇA

- Raquitismo e osteomalacia são doenças que causam problemas na formação dos ossos, podendo ocorrer em crianças e adultos.
- Estas doenças podem ser causadas por falta de vitamina D, de cálcio, de fósforo, por alimentação inadequada, por uso de medicamentos e por tumores.
- Raquitismo e osteomalacia podem causar baixa altura, diminuição no crescimento e até deformidades nos ossos.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da doença e o ritmo do crescimento. As deformidades ósseas também podem ser prevenidas e até corrigidas.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem abrir ou mastigar) com a ajuda de um líquido. Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

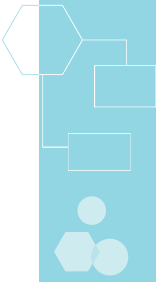
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como prisão de ventre, diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, aumento da frequência ou da quantidade de urina, perda do apetite, gosto metálico, dor nos músculos, náuseas, vômitos, cansaço e fraqueza.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: cálcio sérico, cálcio urinário, fósforo, fosfatase alcalina e PTH a cada mês; após manutenção do tratamento, a cada 3 meses. Raio X das áreas afetadas após o 1º e o 3º mês de início de tratamento; após, conforme orientação médica.



8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Síndrome de Guillain-Barré

Portaria SAS/MS nº 497, de 23 de dezembro de 2009.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para síndrome de Guillain-Barré atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases descritas abaixo. Foram avaliados todos os estudos disponíveis e selecionados metanálises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos, publicados até 01/10/2009.

Na base Medline/Pubmed: *"Intravenous Immunoglobulins"[Substance Name] AND "Guillain Barre Syndrome" [Mesh]; "Intravenous Immune Globulin"[Substance Name] AND "Guillain Barre Syndrome" [Mesh]; "Immunoglobulins, IV"[Substance Name] AND "Guillain Barre Syndrome"[Mesh]; "Plasmapheresis"[Substance Name] AND "Guillain Barre Syndrome"[Mesh]; "Plasmapheresis"[Substance Name] AND "Guillain Barre Syndrome"[Mesh]; "Plasmapheresis"[Substance Name] AND "Guillain Barre Syndrome"[Mesh].*

Limitadas a: "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial"

Na base Ovid: *Intravenous Immunoglobulins AND Guillain Barre Syndrome AND Clinical Trial [Publication Type]; Plasmapheresis AND Guillain Barre Syndrome AND Clinical Trial [Publication Type].*

Na base Cochrane: *"Intravenous Immunoglobulins"; "Plasmapheresis"; "Guillain Barre Syndrome".*

2 INTRODUÇÃO

Síndrome de Guillain-Barré (SGB) é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo^{1,2}, com incidência anual de 1-4 por 100.000 habitantes¹ e pico entre 20-40 anos de idade. Não existem dados epidemiológicos específicos para o Brasil. Trata-se de uma doença de caráter autoimune que acomete primordialmente a mielina da porção proximal dos nervos periféricos de forma aguda/subaguda.

Aproximadamente 60%-70% dos pacientes com SGB apresentam alguma doença aguda precedente (1-3 semanas antes)^{3,4}, sendo a infecção por *Campylobacter jejuni* a mais frequente delas (32%), seguida por citomegalovírus (13%), vírus Epstein Barr (10%) e outras infecções virais, tais como hepatites por vírus tipo A, B e C, influenza e HIV^{1,5}. Outros fatores precipitantes de menor importância são cirurgia, imunização e gravidez^{6,7}.

A maioria dos pacientes percebe inicialmente a doença através de sensação de parestesias nas extremidades distais dos membros inferiores e, em seguida, superiores. Dor neuropática lombar ou nas pernas pode ser vista em pelo menos 50% dos casos². Fraqueza progressiva é o sinal mais perceptível ao paciente, ocorrendo geralmente nesta ordem: membros inferiores, braços, tronco, cabeça e pescoço. A intensidade pode variar desde fraqueza leve, que sequer motiva a busca por atendimento médico em nível primário⁸, até tetraplegia completa com necessidade de ventilação mecânica (VM) por paralisia da musculatura respiratória acessória. Fraqueza facial ocorre na metade dos pacientes ao longo do curso da doença. Cerca de 5%-15% dos pacientes desenvolvem oftalmoparesia e ptose. A função esfinteriana é, na maioria das vezes, preservada, enquanto a perda dos reflexos miotáticos pode preceder os sintomas sensitivos até mesmo em músculos pouco afetados. Instabilidade autonômica é um achado comum, causando eventualmente arritmias importantes^{1,5}, mas que raramente persistem após 2 semanas⁷.

A doença usualmente progride por 2-4 semanas. Pelo menos 50%-75% dos pacientes atingem seu nadir na segunda semana, 80%-92% até a terceira semana e 90%-94% até a quarta^{5,9}. Insuficiência respiratória

Consultores: Pedro Schestatsky, Vitor Félix Torres, Leila Beltrami Moreira, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

com necessidade de VM ocorre em até 30% dos pacientes nesta fase¹⁰. Progressão de sinais e sintomas por mais de 8 semanas exclui o diagnóstico de SGB, sugerindo então polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica (PDIC). Passada a fase da progressão, a doença entra num platô por vários dias ou semanas com subsequente recuperação gradual da função motora ao longo de vários meses. Entretanto, apenas 15% dos pacientes ficarão sem nenhum *deficit* residual após 2 anos do início da doença e 5%-10% permanecerão com sintomas motores ou sensitivos incapacitantes. Pacientes com SGB apresentam taxas de mortalidade de aproximadamente 5%-7%, geralmente resultante de insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolia pulmonar, arritmias cardíacas e sepse hospitalar^{5,10}.

Os fatores de risco para mau prognóstico funcional são idade acima dos 50 anos, diarreia precedente, início abrupto de fraqueza grave (menos de 7 dias), necessidade de VM e amplitude do potencial da neurocondução motora inferior a 20% do limite normal^{5,11-13}. O prognóstico motor é melhor nas crianças, pois necessitam menos de suporte ventilatório e recuperam-se com maior rapidez⁵. Recorrência do episódio pode ser observada em até 3% dos casos, não havendo relação com a forma de tratamento utilizada na fase aguda, como se acreditava¹⁴.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G61.0 Síndrome de Guillain-Barré

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SGB é primariamente clínico. No entanto, exames complementares são necessários para confirmar a impressão clínica e excluir outras causas de paraparesia flácida.

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os pacientes com SGB devem obrigatoriamente apresentar graus inequívocos de fraqueza em mais de um segmento apendicular de forma simétrica, incluindo musculatura craniana. Os reflexos miotáticos distais não podem estar normais. A progressão dos sinais e sintomas é de suma importância, não podendo ultrapassar 8 semanas; a recuperação ocorre em 2-4 semanas após a fase de platô. Febre e disfunção sensitiva são achados pouco frequentes, devendo levantar suspeita de uma etiologia alternativa, de causa provavelmente infecciosa.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Análise do líquido cefalorraquidiano

Elevação da proteinorraquia acompanhada por poucas células mononucleares é o achado laboratorial característico, evidente em até 80% dos pacientes após a segunda semana. Entretanto, na primeira semana, a proteinorraquia pode ser normal em até 1/3 dos pacientes. Caso o número de linfócitos no líquido cefalorraquidiano (LCR) exceda 10 células/mm³, deve-se suspeitar de outras causas de polineuropatia, tais como sarcoidose, doença de Lyme ou infecção pelo vírus HIV².

Diagnóstico eletrofisiológico

SGB é um processo dinâmico com taxa de progressão variável². O ideal seria examinar o paciente após a primeira semana do início dos sintomas quando as alterações eletrofisiológicas são mais evidentes e melhor estabelecidas. É importante salientar que a ausência de achados eletrofisiológicos neste período não exclui a hipótese de SGB. No entanto, a exploração eletrofisiológica faz-se necessária para a exclusão de outras doenças neuromusculares causadoras de paraparesia flácida aguda.

Na neurocondução motora, os marcos eletrofisiológicos de desmielinização incluem latências distais prolongadas, lentificação de velocidade de condução, dispersão temporal, bloqueio de condução e latências da onda-F prolongadas, todos estes parâmetros geralmente simétricos e multifocais. Há controvérsias a respeito da precocidade dos achados eletrofisiológicos. Alguns autores sugerem que o bloqueio de condução seja a alteração mais precoce¹⁵, enquanto outros relatam que as latências motoras distais prolongadas e o prolongamento ou ausência da onda-F e da onda-H são os achados mais precoces^{16,17}.

Na neurocondução sensitiva, cerca de 40%-60% dos pacientes demonstrarão anormalidades tanto na velocidade de condução quanto na amplitude (mais frequente) de vários potenciais de neurocondução sensitiva;

tais achados podem estar ausentes durante as primeiras semanas da doença¹⁸. Podem se passar até 4-6 semanas para que alterações destes potenciais sejam facilmente detectadas¹⁹.

4.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS¹¹

Existem vários critérios propostos para a definição do diagnóstico de SGB, sendo exigidas todas as condições abaixo:

- presença de 2 critérios essenciais;
- presença de pelo menos 3 critérios clínicos sugestivos de SGB;
- não apresentar mais de 1 situação que reduza a possibilidade de SGB;
- não apresentar nenhuma situação que exclua o diagnóstico de SGB;
- caso apresente 1 achado que reduza a possibilidade de SGB, deve ter LCR e estudo neurofisiológico compatíveis com a doença e investigação adicional criteriosa com intuito de afastar outras etiologias. Nestas situações, o paciente deve ser avaliado por consultor médico especialista em doenças neuromusculares.

Abaixo, estão indicados critérios essenciais, que sugerem, reduzem ou excluem o diagnóstico da SGB, bem como uma escala de gravidade.

Critérios essenciais para o diagnóstico da SGB

- Fraqueza progressiva de mais de um membro ou de músculos cranianos de graus variáveis, desde paresia leve até plegia
- Hiporreflexia e arreflexia distal com graus variáveis de hiporreflexia proximal

Critérios sugestivos para o diagnóstico da SGB

Clínicos

- Progressão dos sintomas ao longo de 4 semanas
- Demonstração de relativa simetria da paresia de membros
- Sinais sensitivos leves a moderados
- Envolvimento de nervos cranianos, especialmente fraqueza bilateral dos músculos faciais
- Dor
- Disfunção autonômica
- Ausência de febre no início do quadro

Análise do líquido

- Alta concentração de proteína
- Presença de menos de 10 células/mm³

*Estudo eletrofisiológico típico^{5,11} (São necessários 3 dos 4 critérios abaixo)**

- Redução da velocidade de condução motora em 2 ou mais nervos
 - Bloqueio de condução do potencial na neurocondução motora ou dispersão temporal anormal em 1 ou mais nervos
 - Prolongamento da latência motora distal em 2 ou mais nervos
 - Prolongamento de latência da onda-F ou ausência da mesma
- (*Geralmente ausentes antes de 5-7 dias, podendo não revelar anormalidades em até 15%-20% dos casos após este período.)

Critérios que reduzem a possibilidade da SGB

- Fraqueza assimétrica
- Disfunção intestinal e de bexiga no início do quadro
- Ausência de resolução de sintomas intestinais/urinários
- Presença de mais de 50 células/mm³ na análise do líquido cefalorraquidiano
- Presença de células polimorfonucleares no LCR
- Nível sensitivo bem demarcado

Critérios que excluem a possibilidade da SGB

- História de exposição a hexacarbono, presente em solventes, tintas, pesticidas ou metais pesados
- Achados sugestivos de metabolismo anormal da porfirina
- História recente de difteria
- Suspeita clínica de intoxicação por chumbo (ou outros metais pesados)
- Síndrome sensitiva pura (ausência de sinais motores)
- Diagnóstico de botulismo, miastenia *gravis*, poliomielite, neuropatia tóxica, paralisia conversiva

4.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL⁹

SGB é uma das causas mais frequentes de polineuropatia aguda vista nos hospitais gerais, entretanto várias outras condições neurológicas devem ser distinguidas da SGB. O dilema imediato é diferenciar SGB de uma doença medular aguda (“segundo *versus* primeiro neurônio”). Confusão pode ocorrer nas lesões medulares agudas em que os reflexos são inicialmente abolidos (choque espinhal). Nestas situações, outros sinais devem ser buscados. Ausência de nível sensitivo bem definido ao exame físico neurológico, envolvimento da musculatura facial e respiratória acessória e padrão parestésico em bota e luva relatado espontaneamente pelo paciente, com relativa preservação da sensibilidade distal, falam a favor da SGB. Perda do controle esfinteriano, disfunção autonômica e dor lombar podem ocorrer em ambos os casos, embora predominem nas mielopatias. Paralisia predominantemente motora é também característica da poliomielite ou de outras mielites infecciosas. Febre, sinais meníngeos, pleocitose líquórica e distribuição assimétrica da fraqueza costumam coexistir nestes casos.

Outras causas importantes de polineuropatia aguda que devem sempre ser incluídas no diagnóstico diferencial da SGB são: infecciosas (HIV, doença de Lyme, difteria), paraneoplásicas (principalmente carcinoma brônquico de pulmão), autoimunes (doenças do colágeno, vasculites primárias), tóxicas (história exposicional a amiodarona, cloroquina, organofosforados e metais pesados, entre outros agentes) e metabólicas (porfiria). A polineuropatia deve ser diferenciada da SGB por seu tempo de progressão motora superior a 8 semanas.

Ptose e fraqueza oculomotora podem causar confusão com miastenia *gravis*. No entanto, nesta situação, não há padrão ascendente de perda de força e os reflexos miotáticos são usualmente preservados.

Por fim, nos pacientes criticamente enfermos, uma variedade de distúrbios neuromusculares (polineuromiopia) pode existir e eles devem ser distinguidos da SGB. Dentre eles incluem-se polineuropatia ou miopatia do paciente crítico, neuropatia rapidamente progressiva em pacientes com insuficiência renal em diálise peritoneal, hipofosfatemia aguda induzida por hiperalimentação, miopatia por glicocorticoide e efeitos prolongados de bloqueadores musculares. Nestes casos, o estudo eletrofisiológico e do LCR é de grande auxílio na definição de doença desmielinizante.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que:

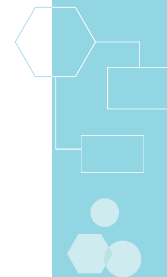
- preencherem os critérios diagnósticos, incluindo as formas variantes da SGB, avaliados por médico especialista em Neurologia através de laudo detalhado;
- apresentarem doença moderada-grave (Escala de Incapacidade) e menos de 4 semanas de evolução.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com mais de 30 dias de evolução da doença, com insuficiência renal ou que apresentarem contraindicações ou efeitos adversos não toleráveis à imunoglobulina intravenosa, tais como presença de níveis altos de IgA e infecção ativa.

7 CASOS ESPECIAIS**7.1 SGB EM CRIANÇAS**

Os achados clínicos, laboratoriais e eletrofisiológicos em crianças com SGB são similares aos encontrados em adultos. No entanto, na população pediátrica, a prevalência de infecção precedente é de 75% e a queixa principal mais frequente é dor. A maioria das crianças com SGB tem recuperação satisfatória, mesmo com redução significativa da amplitude do potencial de neurocondução motora²⁰. Embora a posologia mais usada da imunoglobulina intravenosa (IGIV) seja de 0,4 g/kg por 5 dias, em um estudo envolvendo 50 crianças, não foi observada diferença de desfechos quando a IGIV foi aplicada por 2 dias em comparação com 5 dias²¹. Desta forma, o tempo de uso da IGIV em crianças não deve ultrapassar 2 dias.



7.2 NEUROPATIA AXONAL SENSITIVO-MOTORA AGUDA (NASMA)

Primeiramente descrita como uma variante axonal da SGB², do ponto de vista clínico e eletrofisiológico inicial é indistinguível da SGB. Da mesma forma que a SGB, a doença inicia com anormalidades sensitivas subjetivas nas extremidades e evolução mais rápida (poucos dias) da fraqueza generalizada, sendo necessária VM para a maioria dos pacientes. O prognóstico da NASMA é pior do que o da SGB e a maioria dos casos exibe recuperação motora lenta e incompleta²². Em adição ao padrão líquórico usual de hiperproteinorraquia sem pleocitose, também visto em pacientes com SGB, há evidência de infecção recente por *Campylobacter jejuni* e presença de anticorpos antigangliosídeos, particularmente anti-GM1. Embora não existam ensaios clínicos randomizados e controlados específicos para esta variante, e devido à impossibilidade de diferenciação clínica (e eletrofisiológica, pelo menos na fase inicial) entre NASMA e SGB, ambas as situações são tratadas de forma semelhante⁹.

7.3 NEUROPATIA AXONAL MOTORA AGUDA (NAMA)

É outra variante axonal da SGB, caracterizada por início abrupto de fraqueza generalizada, com músculos distais mais gravemente afetados do que os proximais. *Deficit* de nervos cranianos e insuficiência respiratória exigindo VM estão presentes em 33% dos casos. Ao contrário da SGB e da NASMA, sintomas sensitivos estão ausentes, e os reflexos tendinosos podem ser normais. Anticorpos anti-GM1 e anti-GD1 são comumente detectados, em geral associados com infecção recente por *Campylobacter jejuni*^{23,24}. Os pacientes com NAMA costumam apresentar boa recuperação dentro do primeiro ano, mas fraqueza distal residual é comum. Não existem ensaios clínicos específicos avaliando a eficácia da imunoglobulina ou da plasmaférese para NAMA. No entanto, é provável que esta entidade esteja incluída em alguns ensaios para SGB comparando estas duas modalidades terapêuticas, como evidenciado posteriormente na análise criteriosa dos pacientes selecionados para o estudo do *Dutch GBS Trial*²⁵. No estudo, 18% dos pacientes inicialmente identificados como portadores de SGB apresentavam na realidade NAMA, havendo recuperação mais rápida com a administração de imunoglobulina isolada, sendo, portanto, uma prática justificada nestes casos.

7.4 SÍNDROME DE MILLER-FISHER

É uma variante da SGB, caracterizada pela tríade ataxia, arreflexia e oftalmoplegia. Diplopia é a queixa inicial mais frequente (39%-78%), seguida por ataxia (21%-34%) de etiologia provavelmente sensitiva. Paresia de outros nervos cranianos, especialmente do sétimo, pode ocorrer. Fraqueza apendicular proximal pode ser demonstrada ao longo do curso da doença em aproximadamente 1/3 dos casos, podendo haver progressão para fraqueza generalizada mais grave de forma semelhante à vista na SGB². Em termos de achados eletrofisiológicos, diferentemente das outras variantes da SGB, a anormalidade mais frequente é a redução das amplitudes do potencial de neurocondução sensitiva fora de proporção ao prolongamento das latências distais ou lentificação das velocidades de condução sensitiva²⁶. A recuperação em geral se dá após 2 semanas do início dos sintomas, com evolução favorável após 3-5 meses. Da mesma forma que nas outras variantes da SGB, há evidência sorológica de infecção recente por *Campylobacter jejuni*, bem como presença de anticorpos antigangliosídeos, particularmente anti-GQ1b²⁷. Não existem ensaios clínicos randomizados e controlados de pacientes com esta síndrome. Embora a síndrome de Miller-Fisher seja autolimitada²⁷, alguns pacientes podem evoluir para insuficiência respiratória²⁸. Assim, parece prudente tratar os pacientes com imunoglobulina ou plasmaférese² desde que respeitadas as condições previstas no item Critérios de Inclusão.

7.5 DETERIORAÇÃO PROGRESSIVA APESAR DO TRATAMENTO IMUNOMODULADOR

Alguns pacientes com SGB continuam piorando depois do tratamento com IGIV ou plasmaférese²⁹. Nestes casos, não se sabe qual a melhor opção: esperar ou iniciar tratamento adicional. Um estudo de série de casos investigou o efeito de um segundo curso de IGIV em pacientes com SGB grave e refratária, sugerindo benefício nestes casos³⁰. Assim, o presente protocolo recomenda uma segunda realização de IGIV nos casos inicialmente refratários.



8 TRATAMENTO

Existem dois tipos de tratamento para SGB: (1) antecipação e manejo das comorbidades associadas; (2) tratamento da progressão dos sinais e sintomas visando menor tempo de recuperação e minimização de *deficit* motor. Não há necessidade de tratamento de manutenção fora da fase aguda da doença.

Assim, pacientes com SGB necessitam ser inicialmente admitidos no hospital para observação rigorosa. Melhores cuidados são obtidos em centros terciários, com facilidades de cuidados intensivos e uma equipe de profissionais que estejam familiarizados com as necessidades especiais destes pacientes¹⁰. Vigilância estrita e antecipação das potenciais complicações são necessárias para a otimização das chances de um desfecho favorável. Áreas de atenção incluem prevenção de fenômenos tromboembólicos, monitorização cardíaca, avaliações seriadas de reserva ventilatória e de fraqueza orofaríngea, proteção de vias aéreas, manejo apropriado da função intestinal e da dor, nutrição e suporte psicológico adequados. A fisioterapia motora deve ser iniciada nesta fase com intuito de auxiliar na mobilização precoce³¹. Desde a introdução dos tratamentos imunomoduladores não houve mudança na taxa de mortalidade⁷.

O tratamento específico da SGB visa primordialmente acelerar o processo de recuperação, diminuindo as complicações associadas à fase aguda e os *deficit* neurológicos residuais a longo prazo⁶. Para a correta indicação do tratamento, faz-se necessária a determinação da gravidade clínica proposta por Hughes e cols.³², sendo considerada doença leve de 0-2 e moderada-grave de 3-6:

0 - Saudável

1 - Sinais e sintomas menores de neuropatia, mas capaz de realizar tarefas manuais

2 - Apto a caminhar sem auxílio da bengala, mas incapaz de realizar tarefas manuais

3 - Capaz de caminhar somente com bengala ou suporte

4 - Confinado a cama ou cadeira de rodas

5 - Necessita de ventilação assistida

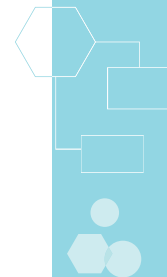
6 - Morte

Glicocorticoides

Não está indicado uso de glicocorticoides. Apenas dois ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo avaliaram adequadamente desfechos de interesse nos pacientes com SGB, tais como melhora no grau de incapacidade, tempo de recuperação, mortalidade e efeitos adversos^{32,33}. Nestes estudos, não foi encontrada superioridade estatisticamente significativa da metilprednisolona intravenosa ou da prednisolona oral sobre o placebo, discordando de alguns achados anteriormente demonstrados em modelos animais³⁴. Assim, baseado na literatura disponível até o momento, o uso de glicocorticoide no tratamento da SGB não pode ser recomendado³⁵.

Imunoglobulina humana

A imunoglobulina humana intravenosa (IGIV) tem sido o tratamento de escolha na maioria dos países, apesar de o mecanismo de ação ser pouco compreendido³¹. Sua eficácia a curto e longo prazos é similar à da plasmaférese, evitando complicações inerentes à segunda modalidade (hipotensão, necessidade de cateter venoso, trombofilia). Existem três grandes ensaios clínicos randomizados e controlados que avaliaram a eficácia da IGIV em comparação com plasmaférese, sob vários desfechos clínicos^{12,25,36}. Na análise global dos mesmos, observou-se que ambas as modalidades apresentaram eficácia similar na aceleração da recuperação motora em pacientes com SGB grave (escala 3-6) quando utilizadas nas primeiras 2 semanas após o início dos sintomas. Não existem evidências de que a IGIV seja benéfica nos casos de SGB de grau leve (0-2) e após a quarta semana^{6,7}. Também não há evidência de benefício com associação de plasmaférese e IGIV¹², achado corroborado por 2 outras revisões^{8,37}. Em função da falta de padronização de parâmetros de administração da plasmaférese, a incidência de efeitos adversos não pode ser adequadamente aferida, embora pareça ser mais frequente no grupo da plasmaférese. A facilidade de uso foi significativamente superior nos grupos da IGIV em função da via de administração e da necessidade de equipamento e profissionais devidamente habilitados para realização de plasmaférese³⁷. Desta forma, o uso de IGIV é recomendado para todos os pacientes com critérios diagnósticos estabelecidos de SGB em estágio moderado-grave no período de 2-3 semanas após o início dos sintomas, sendo sua administração efetiva dependente da disponibilidade do fármaco e da experiência do centro de atendimento terciário envolvido.



Plasmaférese

Quatro ensaios clínicos randomizados e comparados com tratamento de suporte demonstraram benefícios inequívocos da plasmaférese em pacientes com SGB (moderada-grave de 3-6), particularmente se realizada dentro de 7 dias após o início dos sintomas. A recuperação da capacidade de deambular com ou sem ajuda após 4 semanas foi o principal desfecho avaliado³⁸⁻⁴¹, sendo que 2 estudos evidenciaram benefícios sustentados após 12 meses^{38,42}. Adicionalmente, a combinação de achados de todos estes estudos (totalizando 604 pacientes) demonstrou que a plasmaférese também diminuiu tempo de VM, risco de infecções graves, instabilidade cardiovascular e arritmias cardíacas em relação a tratamento de suporte⁶. O papel da plasmaférese em crianças com menos de 12 anos de idade e após 30 dias do início dos sintomas permanece incerto^{6,21}. Em adultos o uso da plasmaférese dependerá da disponibilidade do método e da experiência do centro de atendimento terciário envolvido. O esquema de utilização prevê, para casos leves, 2 sessões; para casos moderado-graves (escala de 3-6)^{6,40,41}, o volume de plasma removido por sessão deve ser de 200-250 ml/kg a cada 48 horas^{25,36}.

Outras modalidades terapêuticas

Foram testados através de ensaios clínicos randomizados poliglicosídeo *versus* dexametasona⁴³, filtração do líquido *versus* plasmaférese⁴⁴ e outros tratamentos adjuvantes à IGIV, tais como fator neurotrófico cerebral⁴⁵ ou betainterferon⁴⁶, comparados com placebo. Nenhum dos ensaios foi suficientemente grande para detectar mínimos efeitos benéficos.

8.1 FÁRMACO

Imunoglobulina humana: frascos-ampola de 0,5; 1,0; 2,5, 3,0; 5,0 e 6,0 g

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Imunoglobulina humana: 0,4 g/kg/dia, por via intravenosa

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A imunoglobulina humana deve ser administrada por 5 dias e interrompida caso haja qualquer evidência de perda da função renal e anafilaxia.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Diminuição do tempo de recuperação da capacidade de deambular com ajuda e sem ajuda
- Diminuição do número de pacientes com complicações associadas que necessitam de VM
- Diminuição do tempo de VM
- Aumento na porcentagem de pacientes com recuperação total da força muscular em 1 ano e diminuição da mortalidade em 1 ano

9 MONITORIZAÇÃO

Devem ser realizados avaliação prévia da função renal, especialmente em pacientes diabéticos, hidratação prévia, controle de sinais clínicos para anafilaxia e efeitos adversos, tais como dor moderada no peito, no quadril ou nas costas, náuseas e vômitos, calafrios, febre, mal-estar, fadiga, sensação de fraqueza ou leve tontura, cefaleia, urticária, eritema, tensão do tórax e dispneia.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes devem ser reavaliados 1 semana e 1 ano após a administração do tratamento, através da Escala de Gravidade Clínica na SGB.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Alerta-se ao gestor para organizar-se no sentido de evitar o fornecimento concomitante da imunoglobulina humana pela Autorização de Internação Hospitalar (AIH/SIH) e Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC/SIA).



12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kieseier BC, Hartung HP. Therapeutic strategies in the Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol.* 2003;23(2):159-68.
2. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: an update. *J Clin Neurosci.* 2009;16(6):733-41. Epub 2009 Apr 7.
3. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med.* 1992;326:1130-6.
4. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis.* 1997;176 (Suppl 2):S92-8.
5. Hahn AF. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1998;352(9128):635-41.
6. Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD001798.
7. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2005;366(9497):1653-66.
8. Hadden RD, Hughes RA. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(Suppl 2):9-14.
9. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):939-50.
10. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2005;62(8):1194-8.
11. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27(Suppl):S21-4.
12. Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet.* 1997;349(9047):22530.
13. Visser LH, Schmitz PI, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meché FG. Prognostic factors of Guillain-Barré syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology.* 1999;53(3):598-604.
14. Romano JG, Rotta FT, Potter P, Rosenfeld V, Santibanez R, Rocha B, et al. Relapses in the Guillain-Barre syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve.* 1998;21(10):1327-30.
15. Brown WF, Feasby TE. Conduction block and denervation in Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain.* 1984;107(Pt 1):21939.
16. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PS, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(10):2329-35.
17. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(6):913-7.
18. Olney RK, Aminoff MJ. Electrodiagnostic features of Guillain-Barré syndrome: the relative sensitivity of different techniques. *Neurology.* 1990;40(3 Pt 1):471-5.
19. Albers JW, Donofrio PD, McGonable TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 1985;8(6):528-39.
20. Bradshaw DY, Jones HR Jr. Guillain-Barré syndrome in children: clinical course, electrodiagnosis, and prognosis. *Musc Nerve.* 1992;15(4):500-6.
21. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Monting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barre syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 2005;116 (1):8-14.
22. Miller RG, Peterson GW, Daube JR, Albers JW. Prognostic value of electrodiagnostic in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1988;11(7):769-74.
23. Yuki N, Yamada M, Sato S, Ohama E, Kawase Y, Ikuta F, et al. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve.* 1993;16(6):642-7.
24. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. *Ann Neurol.* 1998;44(5):780-8.
25. Van der Meché FGA, Schmidt PIM. A randomized trial comparing intravenous immunoglobulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med.* 1992;326(17):1123-9.
26. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller-Fischer syndrome: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology.* 1987;37(9):1493-8.
27. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology.* 2001;56(8):1104-6.
28. Blau I, Casson I, Lieberman A, Weiss E. The not-so-benign Miller Fisher syndrome:

- a variant of the Guillain Barré syndrome. *Arch Neurol.* 1980;37(6):384-5.
29. Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. *Brain.* 2007;130(Pt 9):2245-57. Epub 2007 Mar 2.
30. Farcas P, Avnun L, Frisher S, Herishanu YO, Wirguin I. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997;350(9093):1747.
31. Hughes RA, van der Meché FG. Corticosteroids for treating Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD001446.
32. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkins GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet.* 1978;2(8093):750-3.
33. Doubleblind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. *Lancet.* 1993;341(8845):586-90.
34. Hughes RA, Kadlubowski M, Hufschmidt A. Treatment of acute inflammatory polyneuropathy. *Ann Neurol.* 1981;9(Suppl):S125-33.
35. van Koningsveld R, Schmitz PI, Meché FG, Visser LH, Meulstee J, van Doorn PA, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome: randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9404):192-6.
36. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 1996;46(1):100-3.
37. Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. 2004;(1):CD002063.
38. Osterman PO, Fagius J, Lundemo G, Pihlstedt P, Pirskanen R, Sidén A, et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet.* 1984;2(8415):1296-9.
39. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. The Guillain-Barré syndrome study group. *Neurology.* 1985;35(8):1096-104.
40. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1987;22(6):753-61.
41. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann of Neurol.* 1997;41(3):287-8.
42. Plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: one-year follow-up. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1992;32(1):94-7.43. Zhang X, Xia J, Ye H. [Effect of tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barré syndrome]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2000;20(5):332-4. Chinese.
44. Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Bössenecker W, Huber-Hartmann KH, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology.* 2001;57(5):774-80.
45. Bensa S, Hadden RD, Hahn A, Hughes RA, Willison HJ. Randomised controlled trial of brain-derived neurotrophic factor in Guillain-Barré syndrome: a pilot study. *Eur J Neurol.* 2000;7(4):423-6.
46. Pritchard J, Gray IA, Idrisova ZR, Lecky BR, Sutton IJ, Swan AV, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2003;61(9):1282-4.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Imunoglobulina Humana

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **imunoglobulina humana**, indicada para o tratamento da **síndrome de Guillain-Barré**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- diminuição do tempo de recuperação motora (maior rapidez do início da capacidade de caminhar com ou sem auxílio);
- diminuição de complicações associadas, incluindo necessidade de ventilação mecânica;
- diminuição do tempo de ventilação mecânica, caso esta seja necessária;
- aumento da força muscular em 1 ano;
- diminuição da mortalidade em 1 ano.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

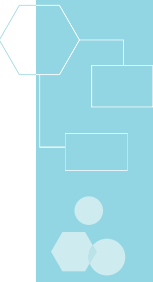
- os riscos na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos – dor de cabeça, calafrios, febre e reações no local de aplicação da injeção, que incluem dor, coceira e vermelhidão. Problemas renais também já foram relatados (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao medicamento;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

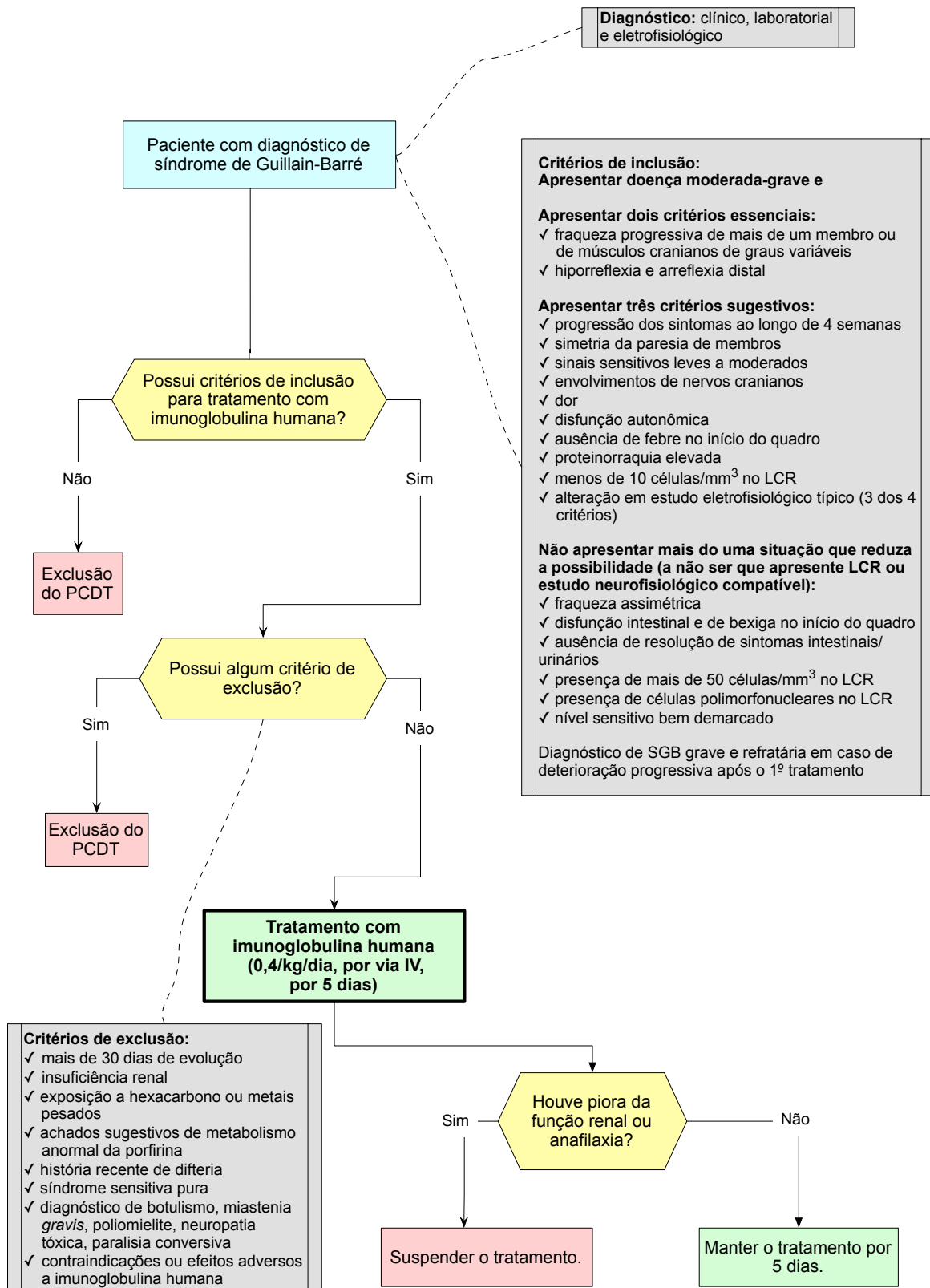
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

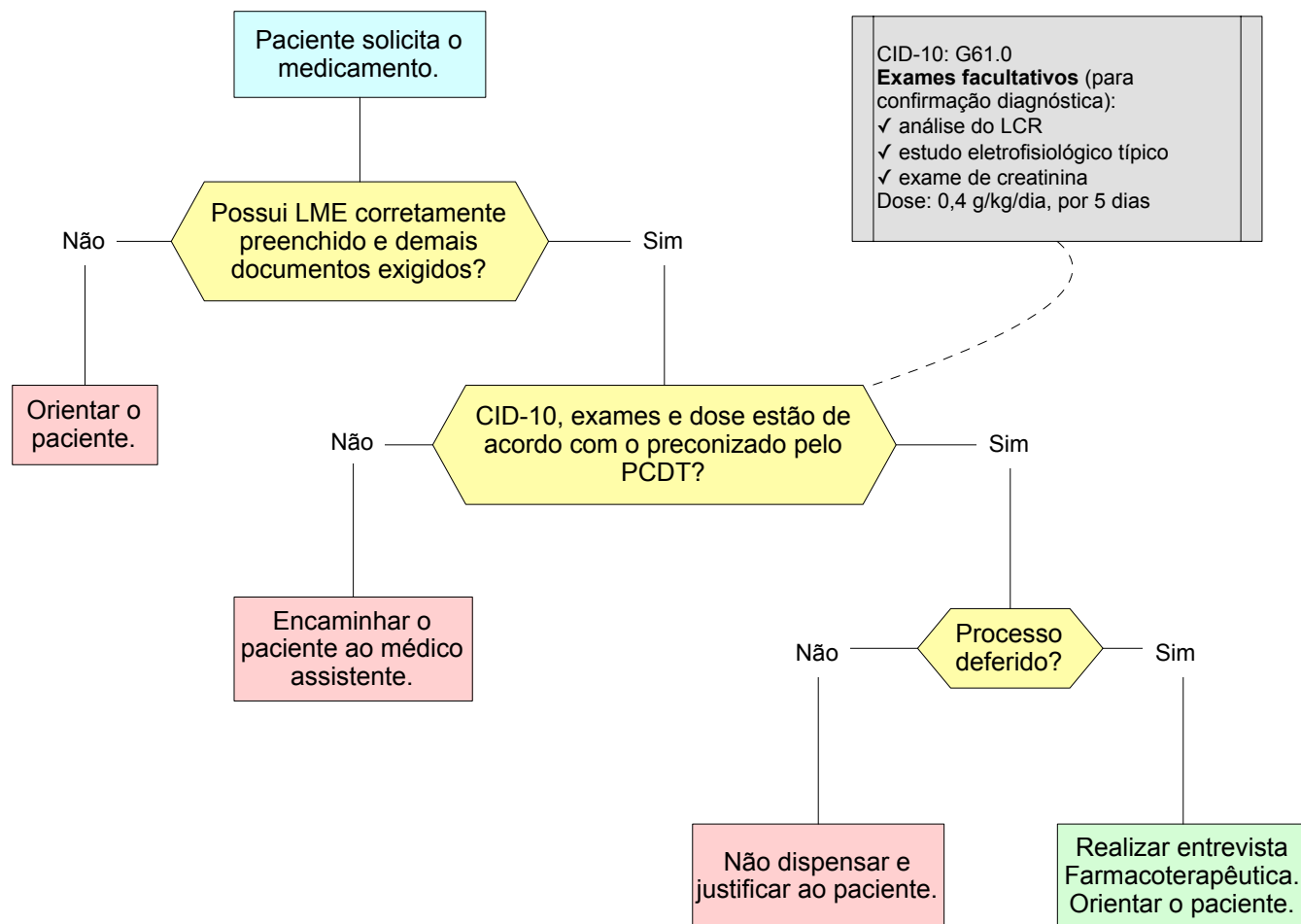
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Síndrome de Guillain-Barré



Fluxograma de Dispensação de Imunoglobulina Humana Síndrome de Guillain-Barré



Ficha Farmacoterapêutica

Síndrome de Guillain-Barré

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: _____ / _____ / _____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? _____

(se insuficiência renal → critério de exclusão para uso de imunoglobulina: reavaliar solicitação do medicamento)

2.2 Está grávida ou amamentando? ☐ não ☐ sim → avaliar risco-benefício: solicitar laudo de liberação do tratamento ao médico assistente.

2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.2

3.2 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

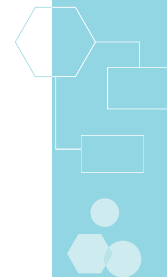


TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣Conduta

Principais reações adversas já relatadas: náuseas, vômitos, fraqueza, tonturas, formigamentos, diarreia, perda de apetite, sonolência, dor abdominal, constipação, cefaleia, taquicardia

*** Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣Conduta: (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1ª dispensação	2ª dispensação	3ª dispensação
Data			
Nome comercial			
Lote/Validade			
Quantidade dispensada			
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)			
Farmacêutico/CRF			
Observações			

	4ª dispensação	5ª dispensação	6ª dispensação
Data			
Nome comercial			
Lote/Validade			
Quantidade dispensada			
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)			
Farmacêutico/CRF			
Observações			

Guia de Orientação ao Paciente Imunoglobulina Humana

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ**.

1 MEDICAMENTO

- Este medicamento visa melhorar os sintomas de fraqueza e reduzir a gravidade da doença.

2 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento na geladeira, sem necessidade de congelá-lo.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

3 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Este medicamento deve ser aplicado em ambiente hospitalar.

4 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis principalmente durante a infusão, tais como dor moderada no peito, no quadril ou nas costas, náuseas, vômitos, calafrios, febre, mal-estar, cansaço, fraqueza, tonturas, dor de cabeça e vermelhidão.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, avise a equipe de enfermagem.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo seu médico.

5 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à sua saúde.

6 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

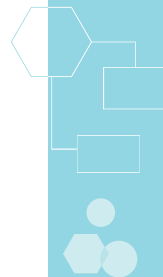
- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.

8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.



9 OUTRAS INFORMAÇÕES

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.
SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Síndrome de Turner

Portaria SAS/MS nº 223, de 10 de maio de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada uma revisão de literatura com pesquisa nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, usando-se a estratégia de busca “*turner syndrome*”[Mesh] AND “*growth hormone*”[Mesh] AND “*drug therapy*”[Mesh] e utilizando-se como limites ensaios clínicos, metanálises e ensaios clínicos randomizados. Foram identificados 40 artigos, excluídos os duplicados, sendo que 22 preencheram os critérios de inclusão neste protocolo.

Foram também utilizados para elaboração do protocolo o *UpToDate*, versão 17.2, livros-texto e artigos não indexados.

2 INTRODUÇÃO

Síndrome de Turner é a anormalidade dos cromossomos sexuais mais comum nas mulheres, ocorrendo em 1 a cada 1.500-2.500 crianças do sexo feminino nascidas-vivas¹. A constituição cromossômica pode ser ausência de um cromossomo X (cariótipo 45,X), mosaïcismo cromossômico (cariótipo 45,X/46,XX), além de outras anomalias estruturais do cromossomo X.

As anormalidades típicas da síndrome de Turner incluem baixa estatura, disgenesia gonadal, pescoço alado, linha posterior de implantação dos cabelos baixa, fâcies típica, tórax alargado com aumento da distância entre os mamilos, linfedema, cúbito valgo, tireoidite autoimune com ou sem hipotireoidismo, anormalidades renais, cardiovasculares e auditivas, além de deficiência cognitiva em algumas atividades, embora a inteligência média seja considerada normal².

Baixa estatura é o achado mais comum da síndrome de Turner. Caracteristicamente há retardo leve do crescimento na fase intrauterina, redução progressiva da velocidade de crescimento durante a infância e marcada ausência de crescimento na fase puberal³. Pacientes com síndrome de Turner não tratadas apresentam altura média na idade adulta de 136 a 147 cm⁴.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Q96.0 Cariótipo 45,X
- Q96.1 Cariótipo 46,X iso
- Q96.2 Cariótipo 46,X com cromossomo sexual anormal, salvo iso
- Q96.3 Mosaïcismo cromossômico, 45, X/46, XX ou XY
- Q96.4 Mosaïcismo cromossômico, 45, X/outras linhagens celulares com cromossomo sexual anormal
- Q96.8 Outras variantes da síndrome de Turner

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da síndrome de Turner requer a realização de cariótipo.

Consultores: Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Regina Helena Elnecave, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento as pacientes com diagnóstico de síndrome de Turner confirmado por meio de cariótipo e que apresentarem:

- idade mínima de 2 anos e máxima de 12 anos;
- idade < 5 anos: a altura deverá ser inferior ao percentil 5 da altura prevista para a idade, conforme a curva da Organização Mundial da Saúde;
- idade ≥ 5 anos: a altura deverá ser inferior ao percentil 5 da altura prevista para a idade, conforme a curva do *National Center for Health Statistics* (NCHS) de 1977.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento as pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- doença neoplásica ativa;
- anomalias congênitas renais e cardiovasculares não corrigidas;
- doença aguda grave;
- hipertensão intracraniana benigna;
- retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa;
- hipersensibilidade ou intolerância ao medicamento ou a um dos seus componentes.

7 CASOS ESPECIAIS

Em caso de doença aguda grave, o tratamento deverá ser interrompido por 1-2 meses ou até que haja recuperação da paciente. Em caso de doença neoplásica, o tratamento com somatropina somente poderá ser utilizado após liberação documentada por oncologista, decorridos 2 anos do tratamento e remissão completa da doença⁵.

Em caso de anomalias congênitas que necessitem de correção cirúrgica, o tratamento deverá ser protelado ou interrompido o tempo necessário para que as correções sejam realizadas e a paciente se recupere.

8 TRATAMENTO

A síndrome de Turner tem seu tratamento basicamente centrado nas manifestações clínicas associadas. Entre as estratégias adotadas, incluem-se tratamento cirúrgico das malformações associadas (principalmente cardíacas), terapia de reposição com estrógenos (devido à disgenesia gonadal), suplementação de somatropina e aconselhamento genético. Hipoacusia, hipertensão arterial, doenças autoimunes e problemas psicológicos também são comuns e podem requerer tratamento específico.

Os mecanismos que determinam baixa estatura nas pacientes com síndrome de Turner ainda não foram completamente elucidados, visto não haver deficiência de hormônio do crescimento. Provavelmente o que ocorre é uma falha na resposta à ação deste hormônio combinada com displasia esquelética⁶.

Somatropina, forma biossintética do hormônio de crescimento, está disponível desde 1985 e tem sido utilizada no tratamento de diferentes causas de baixa estatura, inclusive na síndrome de Turner^{7,8}. Como não há uma deficiência do hormônio, foram estudados os efeitos da administração de doses suprafisiológicas de somatropina nas pacientes com a síndrome. Há evidências de que seu uso aumenta significativamente a velocidade de crescimento e a altura final das pacientes. A metanálise de Baxter e cols.⁹ identificou 4 ensaios clínicos randomizados¹⁰⁻¹⁴ que incluíram 365 indivíduos com síndrome de Turner tratados com somatropina (0,3 a 0,375 mg/kg/semana). Apenas um ensaio clínico^{10,11} informou a altura final atingida por 61 mulheres tratadas (148 cm), que foi superior à encontrada em 43 mulheres não tratadas (141 cm, média de diferença de 7 cm, IC 95% 6-8). Os demais estudos avaliaram um período menor de tempo e demonstraram que existe aumento da velocidade de crescimento após 1 ano (média de 3 cm/ano, IC 95% 2-4) e após 2 anos de tratamento (média de 2 cm/ano, IC 95% 1-2,3). A idade óssea não foi acelerada com o tratamento e os eventos adversos não foram frequentes.

O principal fator preditivo de melhor resposta é a idade de início do tratamento, com melhores resultados quando o início for mais precoce^{6,15}, não havendo, entretanto, definição de qual seria a idade ideal para iniciá-lo. Estudos que avaliaram o impacto do tratamento sobre qualidade de vida e variáveis neuropsicológicas apresentaram resultados controversos¹⁶⁻¹⁹. Outros estudos sugerem efeito benéfico da somatropina sobre perfil

lipídico, pressão arterial, alterações da voz/fala e proporções corporais das pacientes com síndrome de Turner²⁰⁻²².

O conjunto dos estudos sobre o uso de somatropina em pacientes com síndrome de Turner apresenta grande variabilidade em termos de protocolo de tratamento, dose, idade de início e administração concomitante de estrógeno ou esteroide anabolizante. A terapia com estrógeno, que deve ser empregada para o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários nas pacientes com a síndrome e hipogonadismo, diminui a resposta à somatropina, portanto o início da terapia com estrógeno deve ser definido de modo a evitar o efeito negativo sobre o crescimento e a proporcionar a indução da puberdade em idade adequada^{23,24}.

8.1 FÁRMACO

- Somatropina: frasco-ampola de 4 e 12 UI

Na fórmula de conversão, 3 UI equivalem a 1 mg. Existem apresentações com volumes de diluente diferentes para a mesma dose de hormônio, o que deverá ser observado quando da prescrição e orientação às pacientes.

8.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Somatropina: 0,135-0,15 UI/kg/dia (0,045-0,050 mg/kg/dia ou 0,3-0,375 mg/kg/semana), administradas por via subcutânea, à noite, 6-7 vezes/semana²⁵

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com somatropina deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- falha de resposta ao tratamento, definida como aumento da velocidade de crescimento no primeiro ano de tratamento inferior a 50% da velocidade de crescimento prévia ou como velocidade de crescimento < 2 cm/ano¹¹, desde que a paciente esteja em vigência de, ao menos, 1 ano de tratamento efetivo;
- idade óssea ≥ 14 anos, de acordo com a idade óssea estimada por radiografia¹¹.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da altura final e da velocidade de crescimento

9 MONITORIZAÇÃO

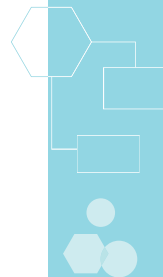
A monitorização do tratamento com somatropina deverá ser realizada a partir de consultas clínicas com aferição das medidas antropométricas a cada 6 meses. A resposta ao tratamento deve ser acompanhada pelas curvas de altura de Lyon, específicas para síndrome de Turner²⁶. Exames laboratoriais para avaliação da glicemia de jejum e função tireoidiana (TSH) e exame radiológico para avaliação da idade óssea deverão ser feitos anualmente²⁷. Recomenda-se, também, a realização de exame complementar de IGF-1 (fator de crescimento insulina símile) anualmente e sempre que houver necessidade de alteração de dose, visto que esta molécula é um marcador da adesão ao tratamento com somatropina e um dos parâmetros para ajuste de dose do medicamento.

Idealmente, devem-se buscar os valores normais²⁸. Na presença de níveis elevados de IGF-1, a dose de somatropina deve ser reduzida; se os níveis estiverem diminuídos, deve-se, inicialmente, verificar a adesão da paciente ao tratamento e, somente se ela for satisfatória, aumentar a dose do medicamento.

Somatropina é medicamento seguro, com raros efeitos adversos graves. Deve-se atentar para o risco de desenvolvimento de intolerância à glicose, hipotireoidismo e hipertensão intracraniana benigna²⁹. Outros eventos associados incluem escoliose, deslizamento da epífise femoral e pancreatite, sendo que a associação com o desenvolvimento de neoplasias e dissecação/ruptura de aorta permanece controversa^{30,31}.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a



duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e dos critérios de interrupção do tratamento. Recomenda-se que as pacientes sejam atendidas por especialistas em Genética ou Endocrinologia e que sejam monitorizados os efeitos adversos e benefícios a longo prazo em serviços especializados.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação à paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saenger P. Turner's Syndrome. *N Engl J Med*. 1996;335(23):1749-54.
2. Nussbaum RL, McInnes RR, Willand HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
3. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, Davenport M, Gravholt CH, Hints R, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3061-9.
4. Rochiccioli P, David M, Malpuech G, Colle M, Limal JM, Battin J, et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences. *Acta Paediatr*. 1994;83(3):305-8.
5. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr*. 1995;127(6):857-67.
6. Gault EJ, Donaldson MDC. Efficacy of growth hormone therapy in Turner's syndrome [Internet]. Bristol: BSPED; [cited 2003 Jun 13]. Available from: <http://www.bsped.org.uk/professional/position/docs/turner.htm>.
7. Cave CB, Bryant J, Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003887.
8. Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children – 2003 update. *Endocr Pract*. 2003;9(1):65-76.
9. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD003887. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003887.
10. Stephure DK, Holland FJ, Alexander D, Bailey J, Best T, Boulton BC, et al. Human growth hormone and low dose ethinyl estradiol treatment in Turner syndrome: a prospective randomized controlled trial to final height. In: Hibi I, Takano K, editors. *Basic and clinical approach to Turner syndrome*. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 287-91.
11. Stephure DK; Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of Growth Hormone Supplementation on Adult Height in Turner Syndrome: Results of the Canadian Randomised Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3360-6. Epub 2005 Mar 22.
12. Rosenfeld RG. Acceleration of growth in Turner Syndrome patients treated with growth hormone: summary of three years results. *J Endocrinol Invest*. 1989;12(8 Suppl 3):49-51.
13. Kollmann F, Damm M, Reinhardt D, Stover B, Heirich U, Brendel L, et al. Growth-promoting effects of human recombinant growth hormone in subjects with Ullrich-Turner syndrome (UTS). In: Ranke MB, Rosenfeld RG, editors. *Turner Syndrome: Growth Promoting Therapies*. Vol. 924, Amsterdam: Elsevier; 1991. p. 201-7.
14. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG, Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner Syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2033-41.
15. Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, Rubin K, Ross JL, Fechner PY, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3406-16. Epub 2007 Jun 26.
16. Rovet J, Holland J. Psychological aspects of the Canadian randomized controlled trial of human growth hormone and low dose ethinyl estradiol in children with Turner Syndrome. *Horm Res*. 1993;39(Suppl 2):60-4.
17. Ross JL, Feuillan P, Kushner H, Roeltgen D, Cutler GB Jr. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(6):1814-7.
18. Van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FM, Koot HM, Drop SL, de Muinck Keizer-Schrama SM. Psychosocial functioning after discontinuation of long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome. *Horm Res*. 2005;63(5):238-44. Epub 2005 May 17.

19. Carel JC, Elie C, Ecosse E, Tauber M, Léger J, Cabrol S, et al. Self-esteem and social adjustment in young women with Turner syndrome – influence of pubertal management and sexuality: population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2972-9. Epub 2006 May 23.
20. Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences. *Horm Res.* 2009;71(6):343-9. Epub 2009 Jun 9.
21. Bannink EM, van der Palen RL, Mulder PG, de Muinck Keizer-Schrama SM. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: BMI, blood pressure, body proportions. *Horm Res.* 2009;71(6):336-42. Epub 2009 Jun 8.
22. Andersson-Wallgren G, Ohlsson AC, Albertsson-Wikland K, Barrenäs ML. Growth promoting treatment normalizes speech frequency in Turner syndrome. *Laryngoscope.* 2008;118(6):1125-30.
23. Chernausek SD, Attie KM, Cara J, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner Syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2439-45.
24. Van Pareren YK, Keizer-Schrama SMPF, Stijnen T, Sas TC, Jansen M, Otten BJ, et al. Final height in girls with Turner syndrome after long term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1119-25.
25. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure [Internet]. London: NICE; 2002 [cited 2010 May 21]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11458/32368/32368.pdf>.
26. Lyon AJ, Preece MA, Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome. *Arch Dis Child.* 1988;60(10):932-5.
27. Bettendorf M, Doerr HG, Hauffa BP, Lindberg A, Mehis O, Partsch CJ, et al. Prevalence of autoantibodies associated with thyroid and celiac disease in Ullrich-Turner syndrome in relation to adult height after growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19(2):149-54.
28. Cutfield WS, Lundgren F. Insulin-like growth factor I and growth responses during the first year of growth hormone treatment in KIGS patients with idiopathic growth hormone deficiency, acquired growth hormone deficiency, turner syndrome and born small for gestational age. *Horm Res.* 2009;71(suppl 1):39-45. Epub 2009 Jan 21.
29. Drug facts and comparisons. 56th ed. St Louis (MO): Facts and Comparisons; 2002.
30. Bolar K, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):344-51. Epub 2007 Nov 13.
31. Van den Berg J, Bannink EM, Wielopolski PA, Pattynama PM, de Muinck Keizer-Schrama SM, Helbing WA. Aortic distensibility and dimensions and the effects of growth hormone treatment in the turner syndrome. *Am J Cardiol.* 2006;97(11):1644-9. Epub 2006 Apr 19.



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Somatropina

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **somatropina**, indicada para o tratamento de **síndrome de Turner**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- aumento da altura final e da velocidade de crescimento.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

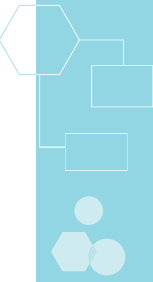
- há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos. Caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- o medicamento pode ser excretado pelo leite materno; portanto, em caso de amamentação, o médico deverá ser consultado;
- efeitos adversos – doenças no ouvido, reações alérgicas, alteração da visão, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dor no local da aplicação, inflamação do pâncreas, crescimento anormal das mamas, dor nos músculos, dor nas juntas, inchaço, cansaço, fraqueza, aumento da glicose no sangue, alteração na tireoide;
- risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;
- contraindicado em caso de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou a componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendida, inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

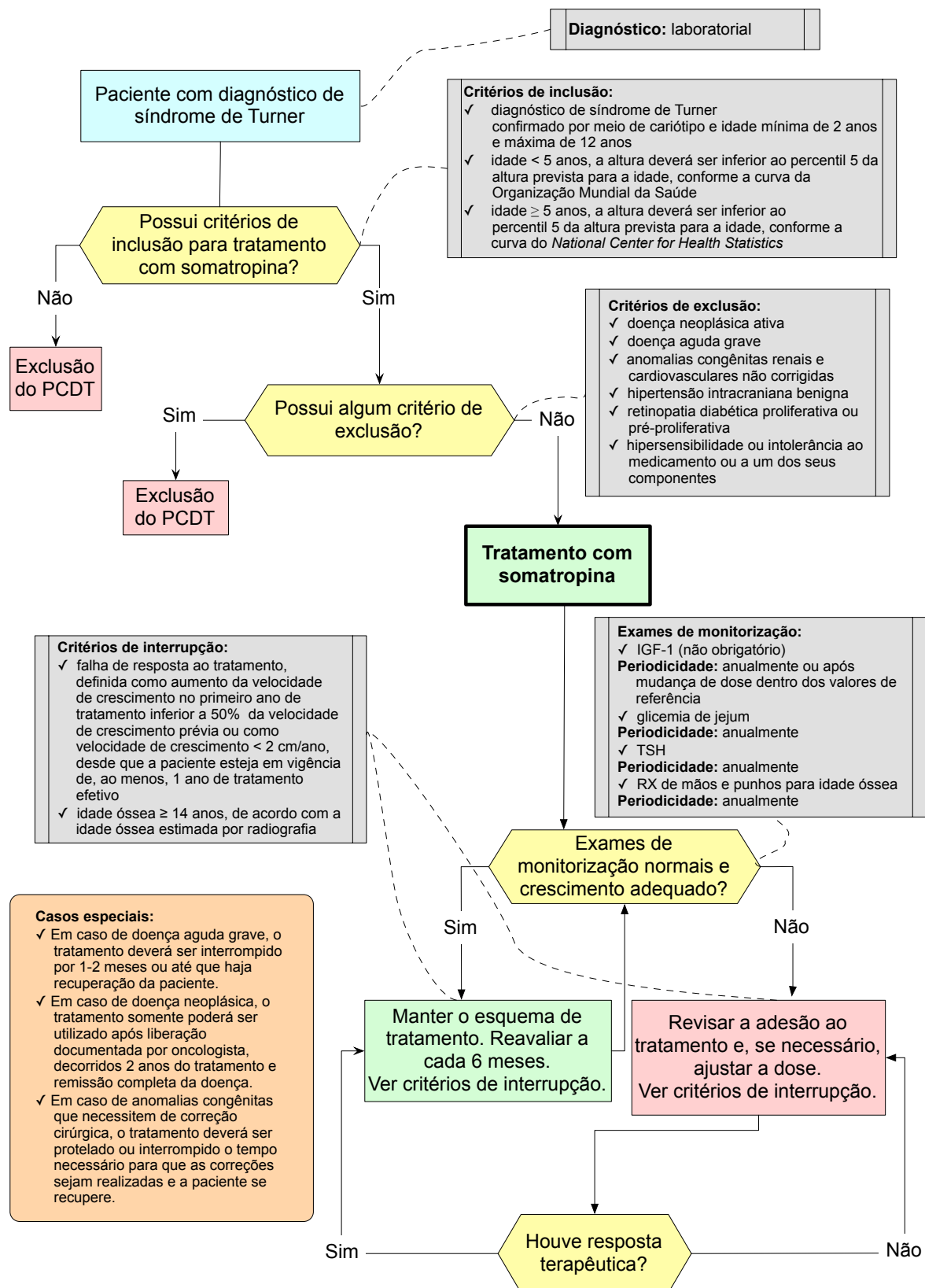
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

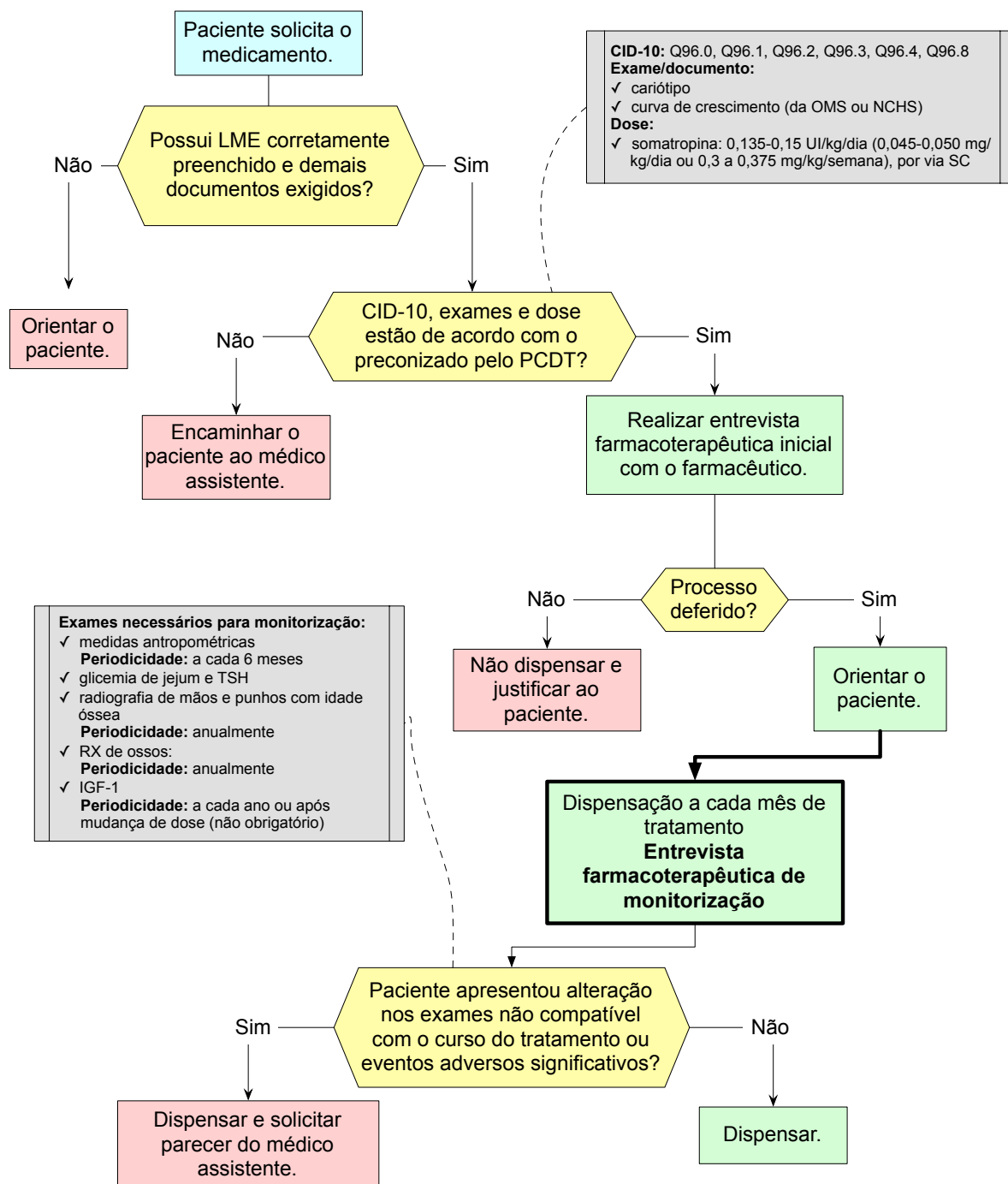
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Síndrome de Turner



Fluxograma de Dispensação de Somatropina Síndrome de Turner



Ficha Farmacoterapêutica Síndrome de Turner

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

O uso de somatropina está contraindicado em doença neoplásica ativa (salvo se houver parecer favorável do oncologista), anomalias congênitas renais e cardiovasculares não corrigidas, doença aguda grave, hipertensão intracraniana benigna, retinopatia diabética proliferativa ou pré-proliferativa.

2.2 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.3 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

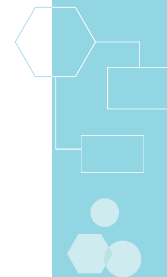
Registro das Medidas Antropométricas

	Inicial	6º mês	12º mês	18º mês	24º mês
Data prevista					
Data					
Peso					
Altura					

Exames Laboratoriais

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data							
Glicemia de jejum							
TSH							
IGF-1*							

* A cada mudança de dose deve ser feito novo exame.



- 3.1 Encontram-se dentro da normalidade os exames realizados?
 não → Dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente
 sim → Dispensar
- 3.2 Apresentou raio X para avaliação da idade óssea anualmente?
 não → Dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente
 sim → Dispensar
- 3.3 Houve aparecimento de alguma doença aguda grave?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente (o tratamento deverá ser interrompido por 1-2 meses ou até que haja recuperação da paciente)
- 3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registros de Eventos Adversos)
 não → Dispensar
 sim → Passar para a pergunta 3.5
- 3.5 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?
 não → Dispensar
 sim → Dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣ Conduta

Principais reações adversas já relatadas: reações no local de aplicação (dor, edema, inflamação), cefaleia, mialgias, astenia, dor no quadril ou joelhos, fadiga

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♣ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros) (EM); encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)



TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

Guia de Orientação ao Paciente Somatropina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **SÍNDROME DE TURNER**.

1 DOENÇA

- A síndrome de Turner é uma condição que pode ser identificada ao nascimento ou na puberdade. Baixa altura é a característica mais comum desta síndrome. Dentre outros achados incluem-se pescoço robusto (alado), peito alongado com uma distância maior entre os mamilos, desenvolvimento sexual retardado. Também pode haver problemas nos rins, na tireoide e no coração.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento promove aumento da altura final e da velocidade do crescimento.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- O medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeções subcutâneas.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não prepare ou injete o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientações com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.
- Procure aplicar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Aplique exatamente a dose que o médico indicou.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

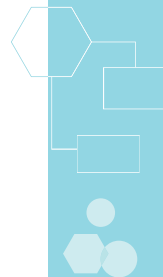
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor ou inchaço no local de aplicação da injeção, dor de cabeça, dores nos músculos, dores nas juntas e fraqueza.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Como há diferentes marcas e apresentações de somatropina, observe cuidadosamente qual delas você recebeu e a quantidade a ser aplicada. Em caso de dúvida, procure orientações com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).



8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames: dosagem de IGF-1 (realizada sempre que houver necessidade de alteração de dose e a cada ano); glicemia de jejum, TSH e raio X para avaliação da idade óssea também deverão ser realizados anualmente.

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Uveítes Posteriores Não Infecciosas

Portaria SAS/MS nº 498, de 23 de abril de 2010.



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foi realizada pesquisa de literatura na base de dados da biblioteca virtual em saúde da Bireme/Lilacs, Biblioteca Nacional de Medicina e Instituto Nacional de Saúde através do Medline/Pubmed a partir dos termos *uveitis*, *immunosuppressive therapy*, *immunomodulatory therapy*, *ocular inflammatory disease*. Uveíte, imunossupressão e terapia imunomodulatória geraram citações que foram refinadas por data, de janeiro de 2005 a setembro de 2009, e por estudos realizados em humanos. Foram selecionados trabalhos referentes ao tratamento e à epidemiologia de uveítes posteriores não infecciosas para a inclusão neste protocolo. Estudos anteriores a 2005 e já descritos em outras revisões não foram revisados.

2 INTRODUÇÃO

Uveíte corresponde à inflamação da úvea, camada vascular média dos olhos, e pode ser classificada como anterior (íris), intermediária (corpo ciliar e vítreo) e posterior (vítreo, retina, coróide e esclera). Uveítes com acometimento de mais de uma porção uveal são chamadas de difusas, apresentando geralmente acometimento bilateral. As doenças oculares inflamatórias são causa importante de cegueira (acuidade visual com melhor correção < 20/400 ou 0,05) e de baixa visão (acuidade visual com melhor correção entre 20/70 ou 0,3 e 20/200 ou 0,1) no mundo todo. A incidência anual de uveíte varia, de acordo com o país, entre 17-52 casos por 100.000 habitantes, com uma prevalência de 38-714 casos por 100.000 habitantes^{1,2}. As uveítes são responsáveis por cerca de 10% dos casos de deficiência visual no mundo ocidental e aproximadamente 35% dos pacientes referem cegueira ou baixa visão^{1,2}.

Sua apresentação é bastante variável, desde inflamação ocular primária até uveíte associada a doença inflamatória sistêmica. As uveítes podem ser divididas em infecciosas, nas quais o patógeno responsável é identificado e o paciente é submetido a tratamento antimicrobiano específico, e não infecciosas. As principais causas de uveítes posteriores não infecciosas estão listadas a seguir.

- Uveítes oculares primárias
 - coriorretinopatia de *birdshot*
 - coroidite serpiginosa
 - coroidite multifocal com pan-uveíte
 - esclerite posterior
 - oftalmia simpática
 - síndrome dos pontos brancos
 - uveíte intermediária idiopática (*pars planitis*)
 - vasculite retiniana idiopática
- Uveítes associadas às doenças sistêmicas
 - artrite psoriásica
 - doença de Behçet
 - doença inflamatória intestinal
 - esclerose múltipla
 - granulomatose de Wegener
 - lúpus eritematoso sistêmico

Consultores: Jacobo Melamed, Felipe Diligenti, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

- poliarterite nodosa
- policondrite recorrente
- sarcoidose
- síndrome de Sjögren
- síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

As doenças sistêmicas apresentam acometimento ocular variável. A doença de Behçet cursa com uveíte difusa e vasculite retiniana em cerca de 70% dos casos, sendo uveíte um dos critérios maiores para o diagnóstico clínico da doença e podendo ser a manifestação inicial, precedendo os demais sintomas em até anos³. Da mesma forma, sarcoidose se manifesta como uveíte em 20%-50% dos pacientes, esclerose múltipla se apresenta com neurite óptica em até 50% dos casos, vasculite retiniana em 10%-39% e uveíte isolada em 1%-16%. Em doenças que cursam com presença do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) como granulomatose de Wegener e poliarterite nodosa, uveíte está presente em 10%-20% dos pacientes, sendo que a primeira pode causar manifestações oculares em até 90% deles³. Doenças do tecido conjuntivo, entre elas lúpus eritematoso sistêmico, cursam com vasculite em 10%-30% dos casos. Em menor escala, pacientes com doença inflamatória intestinal e artrite psoriásica apresentam uveíte em torno de 10%; síndrome de Sjögren em casos raros pode evoluir com uveíte posterior. Doença de Vogt-Koyanagi-Harada é uma síndrome uveomeningea multissistêmica caracterizada por resposta autoimune dirigida aos antígenos melanocíticos dos olhos, da pele e do sistema nervoso central e auditivo. A manifestação ocular é uveíte difusa bilateral com edema de papila, descolamento seroso da retina neurosensorial, defeito na impermeabilidade do epitélio pigmentar da retina, com discreta ou nenhuma vitreíte³.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- H30.0 Inflamação coriorretiniana focal
- H30.1 Inflamação coriorretiniana disseminada
- H30.2 Ciclite posterior
- H30.8 Outras inflamações coriorretinianas

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

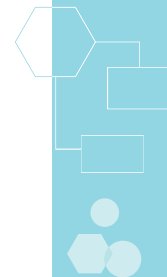
O diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa é iniciado pelo exame oftalmológico clínico completo, com medida da acuidade visual, avaliação dos reflexos pupilares, biomicroscopia de segmento anterior, tonometria e fundoscopia direta e indireta. O exame oftalmológico clínico deve identificar alterações oculares compatíveis com quadro de uveíte posterior, como celularidade no humor aquoso e vítreo, precipitados ceráticos, nódulos e áreas de atrofia iriana, aumento ou diminuição da pressão intraocular, hiperemia conjuntival episcleral ou escleral, opacificação do cristalino, lesão focal ou difusa de retina ou coróide, edema retiniano, embainhamento vascular, isquemia retiniana e trombose retiniana. Devido ao grande número de doenças que podem manifestar quadro de uveíte posterior, devem ser realizados, a partir da suspeita clínica, exames complementares, visando à identificação do fator etiológico.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DE IMAGEM

A partir do quadro clínico de uveíte posterior, é obrigatória a exclusão de causas infecciosas virais, bacterianas, parasitárias, protozoárias e fúngicas através de sorologias, exame clínico sistêmico, exames culturais, reação intradérmica e biópsia.

Exames complementares, como angiografia fluoresceínica (retinografia fluorescente bilateral), ultrassonografia ocular, tomografia de coerência óptica (OCT) e medidores de inflamação sistêmica, são úteis para quantificar o grau de acometimento inflamatório.

Avaliação sistêmica clínica, tipagem de imunocomplexos (como o HLA-B27), punção lombar e exames de imagem (como tomografia computadorizada, raio X, ressonância magnética e cintilografia) podem ser necessários na investigação complementar de doenças sistêmicas associadas e na exclusão de etiologias infecciosas e síndromes de mascaramento. Se o quadro clínico for compatível com exames inflamatórios e as etiologias infecciosas e neoplásicas forem excluídas, o diagnóstico de uveíte posterior não infecciosa pode ser estabelecido.



O diagnóstico de uveítes sabidamente graves recebe atenção especial, já que elas necessitam de tratamento mais agressivo desde as fases iniciais da doença. Os critérios diagnósticos para doença de Behçet incluem úlceras orais e genitais recorrentes, uveíte, lesões cutâneas e teste da patergia positivo. O diagnóstico já pode ser confirmado na presença de úlceras orais associadas a 2 ou mais critérios. Coroidite serpiginosa é diagnosticada por angiografia fluoresceínica, que revela as lesões de coroidite cicatrizadas e em atividade. Vasculite retiniana idiopática é um diagnóstico de exclusão. Sua apresentação é de vasculite retiniana difusa sem associações sistêmicas.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- diagnóstico confirmado de uveíte posterior imunomediada, não infecciosa, de evolução crônica e grave, com risco potencial de perda funcional.

Para o uso dos imunossupressores ciclosporina e azatioprina, além do diagnóstico confirmado de uveíte posterior não infecciosa, deve haver:

- falha na terapêutica com corticosteroide em monoterapia;
- toxicidade aguda ou crônica, presente ou presumida, ou contraindicação ao uso de corticosteroide por qualquer via de administração;
- diagnóstico de uveítes sabidamente graves, como doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem as seguintes condições:

- suspeita clínica de infecção intraocular;
- contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

7 CASOS ESPECIAIS

Gestantes

Os corticosteroides apresentam um risco teórico de insuficiência placentária e um risco conhecido de baixo peso ao nascimento. Recomenda-se a utilização da menor dose possível e cuidado especial durante o primeiro trimestre da gestação. Não existem estudos definitivos sobre o emprego dos demais imunossupressores durante a gestação. Há consenso entre especialistas de que corticosteroides, azatioprina e ciclosporina são opções viáveis para uso durante a gestação em casos de doença moderada ou grave. O risco gestacional pelo uso de medicamentos é descrito da seguinte forma^{4,5}:

- prednisona e ciclosporina: risco C – estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto, mas não existem estudos em mulheres. Somente devem ser administradas se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto;
- azatioprina: risco D – há claras evidências de risco teratogênico, mas os benefícios trazidos com o uso podem torná-la aceitável.

Nutrizes

Inexistem estudos definitivos sobre o risco de amamentação durante o uso de imunossupressores. Considerando fatores como a passagem através do leite materno, os medicamentos são classificados como compatíveis, não recomendados e contraindicados na amamentação. Prednisona é o único classificado como compatível com amamentação. Imunossupressores de diferentes classes têm passagem desconhecida pelo leite materno, estando no grupo dos não recomendados^{4,5}.

Adultos em idade fértil

As pacientes devem ser esclarecidas quanto aos riscos de gestação na vigência do tratamento,



sendo indicado mais de um método anticoncepcional durante o período, principalmente para as usuárias de azatioprina².

Crianças

Corticosteroide sistêmico apresenta os mesmos efeitos adversos causados em adultos, principalmente os relacionados ao uso crônico. Retardo do crescimento é também observado em crianças usuárias de corticosteroide. Estudos envolvendo uso de imunossupressão em crianças não demonstraram risco aumentado em relação ao observado em adultos. Determinados efeitos adversos, como nefrotoxicidade, parecem ser mais leves em crianças. O ajuste das doses deve ser realizado de acordo com o peso ou a superfície corporal^{2,6}.

Hepatopatas

Azatioprina apresenta maior risco de hepatotoxicidade, estando indicado uso cauteloso do medicamento em hepatopatas. Estudos sugerem a realização de exames sorológicos (para hepatites B e C), avaliação funcional hepática e abstinência alcoólica em usuários de azatioprina^{2,6}.

Nefropatas

Vários imunossupressores apresentam excreção renal, estando indicado controle periódico da função renal. Nefrotoxicidade é um dos principais efeitos adversos da ciclosporina, sendo necessária cautela na prescrição^{2,6}.

Cardiopatas

Ciclosporina apresenta como efeito adverso hipertensão arterial sistêmica, devendo ser prescrita com cautela para pacientes cardiopatas^{2,6}.

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

A apresentação diversificada das uveítes posteriores não infecciosas e o grande número de associações sistêmicas dificultam, algumas vezes, o diagnóstico e o acompanhamento do paciente. É benéfica a existência de comitês de especialistas que colaborem com a prescrição e o acompanhamento do tratamento.

9 CENTRO DE REFERÊNCIA

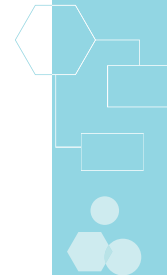
Pacientes em imunossupressão com uveíte devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de Centro de Referência facilita o tratamento, bem como o manejo das doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

10 TRATAMENTO

O tratamento das uveítes posteriores não infecciosas é baseado na busca da homeostase imunológica dos pacientes. A terapia visa a supressão da reatividade imune aberrante e a manutenção da integridade do sistema de defesa do hospedeiro pelo maior tempo possível. A principal classe de medicamentos para atingir tais objetivos são os corticosteroides, representados pela prednisona⁶. Desvantagens de seu uso são os efeitos adversos locais, como aumento da pressão intraocular e catarata, e os sistêmicos, como osteoporose, síndrome de Cushing, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, necrose asséptica de cabeça de fêmur e outros⁶. Além dos efeitos adversos, eventualmente não ocorre controle adequado da doença com o uso isolado de corticosteroides. Medicamentos imunossupressores de diferentes classes desempenham papel importante no controle de uveítes posteriores não infecciosas, servindo como redutores da dose ou poupadores de corticosteroide e adjuvantes no controle inflamatório.

Imunossupressores^{2,6} estão indicados principalmente para pacientes com as seguintes condições:

- sem resposta adequada a corticosteroide em monoterapia;
- com necessidade de dose de corticosteroide sistêmico com toxicidade intolerável para o controle da doença;
- com indicação de uso crônico a longo prazo de corticosteroides sistêmicos;
- com uveíte de caráter agressivo e com rápido comprometimento funcional.



Geralmente medicamentos imunossupressores apresentam efeito terapêutico pleno após algumas semanas de uso, motivo pelo qual são geralmente iniciados de forma simultânea ao corticosteroide sistêmico, que tem sua dose progressivamente reduzida ou descontinuada após a estabilização da doença. Diversos estudos mostraram a eficácia e a segurança de diferentes imunossupressores no tratamento de doença ocular inflamatória^{2,6}.

Sobre os inibidores das células T ou inibidores da calcineurina, representados pela ciclosporina, há inúmeros estudos reforçando seu uso no tratamento de uveítes posteriores não infecciosas. Ensaio clínico randomizado demonstraram eficácia superior da ciclosporina sobre o uso isolado de corticosteroide, colchicina, placebo e clorambucila no controle de uveítes diversas, inclusive a doença de Behçet⁷⁻¹¹. A associação de ciclosporina e corticosteroide obteve resultados ainda melhores no controle da inflamação ocular¹². Estudos de coorte, séries de casos não controladas e artigos de revisão também apontam para a eficácia da ciclosporina em uveítes refratárias, coroidite multifocal, uveíte em crianças, coriorretinopatia de *birdshot*, doença de Behçet, oftalmia simpática, coroidite serpiginosa e síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada¹³⁻²¹.

Antimetabólitos, representados pela azatioprina, também apresentam eficácia no controle de uveítes posteriores não infecciosas. Ensaio clínico randomizado em pacientes com doença de Behçet mostrou eficácia da azatioprina na redução da incidência de doença ocular e acometimento do segundo olho e controle da uveíte com redução do número de episódios de hipópio²². Estudo de coorte com acompanhamento médio de 8 anos evidenciou eficácia da azatioprina no controle de diversos tipos de uveíte²³. Séries de casos e estudos não controlados reforçam a evidência de benefício no uso de azatioprina em pacientes com uveíte refratária, coroidite serpiginosa, coroidite multifocal, doença de Behçet, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada ou *pars planitis* e fazem referência ao sucesso do uso de azatioprina em monoterapia ou associada a ciclosporina ou corticosteroide^{2,19,24,25}.

10.1 FÁRMACOS

- Ciclosporina: cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg; solução oral 100 mg/ml
- Azatioprina: cápsulas de 50 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg

10.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Ciclosporina: 2-5 mg/kg/dia, divididos em 2 tomadas, por via oral; dose máxima até 7 mg/kg/dia
- Azatioprina: 1-3 mg/kg/dia, por via oral; dose máxima até 4 mg/kg/dia
- Prednisona: 1-2 mg/kg/dia, por via oral

10.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes posteriores não infecciosas não permite o estabelecimento de tempo-padrão de tratamento, sendo necessária constante reavaliação da doença e do quadro ocular. A resposta ao tratamento é o principal fator que define o tempo de uso de cada medicamento. Em pacientes com doença aguda, um tratamento curto com corticosteroide sistêmico, por via oral, de 3 a 6 semanas, pode ser suficiente para a melhora do quadro ocular. Uveítes agudas sabidamente mais graves, como síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, doença de Behçet, coroidite serpiginosa e vasculites retinianas idiopáticas, frequentemente necessitam de doses maiores de corticosteroides, podendo se optar por pulsoterapia intravenosa por 3 dias seguida de corticosteroide, por via oral, durante 3-6 semanas, ou administração do medicamento por injeção periocular ou intravítrea. Em pacientes com doença crônica, pode ser necessária uma dose inicial de corticosteroide seguida de redução gradual e manutenção com doses menores associadas ou não a outros imunossupressores. Uma vez iniciada sua administração, os imunossupressores são usualmente mantidos por um período de 6-24 meses, após o qual as doses são reduzidas lentamente, com pequenos decréscimos a cada 4-6 semanas, sempre observando a atividade inflamatória ocular. Alguns pacientes necessitam de imunossupressores indefinidamente para controle da doença ocular.

A interrupção do tratamento é definida por controle adequado da inflamação ocular de forma individualizada ou pela instalação de efeitos adversos intoleráveis específicos de cada medicamento.



10.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Resolução do episódio de inflamação aguda
- Prevenção ou minimização de sequelas estruturais e funcionais secundárias à inflamação ocular
- Prevenção ou redução do número de recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes
- Manutenção ou melhora da acuidade visual

11 MONITORIZAÇÃO

Pacientes em uso de corticosteroide por mais de 3 meses, por via oral, devem ter pressão arterial e glicemia medidas mensalmente e sódio e potássio a cada 60 dias. Durante o período da corticoterapia, recomenda-se observar a redução do risco de perda óssea, conforme preconizado em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, do Ministério da Saúde. Exercícios físicos regulares e alimentação adequada colaboram para o controle do ganho de peso. É necessária profilaxia de parasitoses. Teste de Mantoux deve ser realizado para investigação de contato com *Mycobacterium tuberculosis* influenciando na decisão sobre quimiprofilaxia ou tratamento.

Usuários de ciclosporina devem controlar a pressão arterial e os níveis de creatinina e ureia séricos a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de uso e, após, mensalmente. Sódio, potássio, ácido úrico, triglicerídios, colesterol total, HDL colesterol e transaminases hepáticas devem ser acompanhados a cada 3 meses. A dose subsequente a ser administrada requer ajustes individuais com o objetivo de obter o máximo efeito imunossupressor com o mínimo de toxicidade. Pacientes que apresentarem alteração relevante dos controles clínicos ou laboratoriais devem ter a dose de ciclosporina reduzida em 25%-50% da dose inicial; se ainda permanecerem com alterações, está indicada suspensão do medicamento². Os principais efeitos adversos dos imunossupressores inibidores de células T são toxicidade renal, hipertensão arterial, intolerância gastrointestinal, hipertricose, hiperplasia de gengiva, mialgia, tremor, parestesias, hiperuricemia e desequilíbrio hidroeletrólítico².

Pacientes em tratamento com azatioprina devem realizar hemograma com contagem de plaquetas e controle das transaminases hepáticas a cada 4-6 semanas. Hepatotoxicidade, caracterizada por elevação de 1,5 vez o valor normal máximo de transaminases hepáticas, indica necessidade de redução de 50 mg/dia com nova aferição após 2 semanas. Na ausência de resposta, o medicamento deve ser descontinuado². Os principais efeitos adversos dos imunossupressores antimetabólitos são cansaço, intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade, supressão de medula óssea, pneumonia intersticial, infecções oportunistas e neoplasia de pele não melanocítica²⁶. Coorte comparativa entre os imunossupressores antimetabólitos sugere que os efeitos adversos são mais frequentes com o uso de azatioprina²⁷.

12 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A grande variabilidade de apresentações e etiologias das uveítes posteriores não infecciosas não permite o estabelecimento de tempo-padrão de tratamento, sendo necessária constante reavaliação da doença e do quadro ocular. A resposta ao tratamento e a incidência de efeitos adversos são os principais fatores para definição do tempo de tratamento necessário com cada medicamento.

13 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A liberação ou dispensação dos medicamentos para o tratamento de uveítes posteriores não infecciosas deve ocorrer após análise de laudo médico com informações clínicas, como acuidade visual, diagnóstico compatível com a CID-10 constante deste protocolo, características clínicas sumarizadas, medicamentos utilizados previamente com o fim de tratar a doença e seus efeitos adversos ou falha da terapêutica a indicar associação ou troca de imunossupressor.

O protocolo de reavaliação da liberação do medicamento pode incluir:

- reavaliação pelo gestor após 2 meses do início do tratamento, através de laudo do médico prescritor que informe se o paciente se adaptou bem ao medicamento, com efeitos adversos toleráveis, e se irá permanecer sob uso prolongado;
- reavaliações subsequentes com intervalo de 6 meses para renovação ou interrupção do medicamento durante os primeiros 2 anos de tratamento;
- reavaliações com intervalo de 12 meses para renovação ou interrupção do medicamento a partir do terceiro ano de tratamento;

- reavaliações clínicas com o médico assistente devem ser definidas de acordo com a gravidade da doença, a resposta ao tratamento, os efeitos adversos e as complicações oculares.

14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wakefield D, Chang JH. Epidemiology of uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2005;45(2):1-13.
2. Kim EC, Foster CS. Immunomodulatory therapy for the treatment of ocular inflammatory disease: evidence-based medicine recommendations for use. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(2):141-64.
3. Díaz-Valle D, Méndez R, Arriola P, Cuiña R, Ariño M. [Non-infectious systemic diseases and uveítes]. *An Sist Sanit Navar.* 2008;31(Suppl 3):97-110. Spanish.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk.* 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
5. Bermas BL. Use of immunosuppressive drugs in pregnancy and lactation [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 26]. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~UJr7b8x6Y856O&selectedTitle=4~150>.
6. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, Holland GN, Jaffe GJ, Louie JS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):492-513.
7. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Stevens G Jr, Mellow SD, Green SB. Randomized, double-masked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(2):138-46.
8. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet.* 1989;1(8647):1093-6.
9. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporin A therapy in treating chronic, noninfectious uveitis. *Ophthalmology.* 1996;103(3):365-73.
10. de Vries J, Baarsma GS, Zaal MJ, Boen-Tan TN, Rothova A, Buitenhuis HJ, et al. Cyclosporin in the treatment of severe chronic idiopathic uveitis. *Br J Ophthalmol.* 1990;74(6):344-9.
11. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. *Transplant Proc.* 1988;20(3 Suppl 4):136-43.
12. Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(1):39-45.
13. Jap A, Chee SP. Immunosuppressive therapy for ocular diseases. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(6):535-40.
14. Michel SS, Ekong A, Baltatzis S, Foster CS. Multifocal choroiditis and panuveitis: immunomodulatory therapy. *Ophthalmology.* 2002;109(2):378-83.
15. Vitale AT, Rodriguez A, Foster CS. Low-dose cyclosporine therapy in the treatment of birdshot retinochoroidopathy. *Ophthalmology.* 1994;101(5):822-31.
16. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease: a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):178-88. Epub 2009 Mar 26.
17. Chan CC, Roberge RG, Whitcup SM, Nussenblatt RB. 32 cases of sympathetic ophthalmia. A retrospective study at the National Eye Institute, Bethesda, Md., from 1982 to 1992. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(5):597-600.
18. Akpek EK, Baltatzis S, Yang J, Foster CS. Long-term immunosuppressive treatment of serpiginous choroiditis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9(3):153-67.
19. Fang W, Yang P. Vogt-koyanagi-harada syndrome. *Curr Eye Res.* 2008;33(7):517-23.
20. Murphy CC, Greiner K, Pliskova J, Duncan L, Frost NA, Forrester JV, et al. Cyclosporine vs tacrolimus therapy for posterior and intermediate uveitis. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(5):634-41.
21. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tüzün B, Işçimen A, Tüzün Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed

- cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):241-3.
22. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(5):281-5.
23. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):769-74.
24. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(4):500-9.e2. Epub 2009 Jul 1.
25. Pacheco PA, Taylor SR, Cuchacovich MT, Diaz GV. Azathioprine in the management of autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16(4):161-5.
26. Singh G, Fries JF, Spitz P, Williams CA. Toxic effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. A national post-marketing perspective. *Arthritis Rheum*. 1989;32(7):837-43.
27. Galor A, Jabs DA, Leder HA, Kedhar SR, Dunn JP, Peters GB 3rd, et al. Comparison of antimetabolite drugs as corticosteroid-sparing therapy for noninfectious ocular inflammation. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1826-32. Epub 2008 Jun 25.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Ciclosporina, Azatioprina e Prednisona

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciclosporina**, **azatioprina** e **prednisona**, indicadas para o tratamento de **uveítes posteriores não infecciosas**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer a seguinte melhora:

- melhora da inflamação aguda;
- prevenção ou minimização dos problemas relacionados à inflamação nos olhos;
- prevenção ou redução do número de recaídas de uveítes crônicas ou recorrentes;
- manutenção ou melhora da qualidade da visão.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício do uso de azatioprina pode ser maior do que o risco e isso deve ser discutido com o médico;
- efeitos adversos da ciclosporina – problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, alterações na gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dor de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- efeitos adversos da azatioprina – diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- efeitos adversos da prednisona – retenção de sódio e água, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipopotassêmica, hipertensão arterial, fraqueza muscular, miopatia por corticosteroide, perda de massa muscular, agravamento dos sintomas de miastenia *gravis*, osteoporose, necrose asséptica da cabeça do fêmur e do úmero, fratura patológica de ossos longos e vértebras, ruptura de tendão, úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, pancreatite, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, petéquias e equimoses, eritema facial, retardo na cicatrização, atrofia cutânea, sudorese excessiva, supressão da reação a testes cutâneos, urticária, edema angioneurótico, dermatite alérgica, convulsões, aumento de pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral) geralmente após tratamento, vertigem, cefaleia, irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, insuficiência suprarrenal ou hipofisária secundária, principalmente em casos de estresse (cirurgias, trauma ou doença), redução da tolerância aos carboidratos, manifestação de diabetes melito latente, aumento da necessidade de insulina ou hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos, supressão do crescimento fetal ou infantil, catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma,

exoftalmia, balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo proteico, euforia, depressão grave com manifestações psicóticas, alterações da personalidade, hiperirritabilidade, insônia, alterações do humor, reações de hipersensibilidade ou anafilactoides e reações do tipo choque ou de hipotensão.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

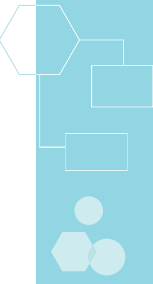
☐ ciclosporina

☐ azatioprina

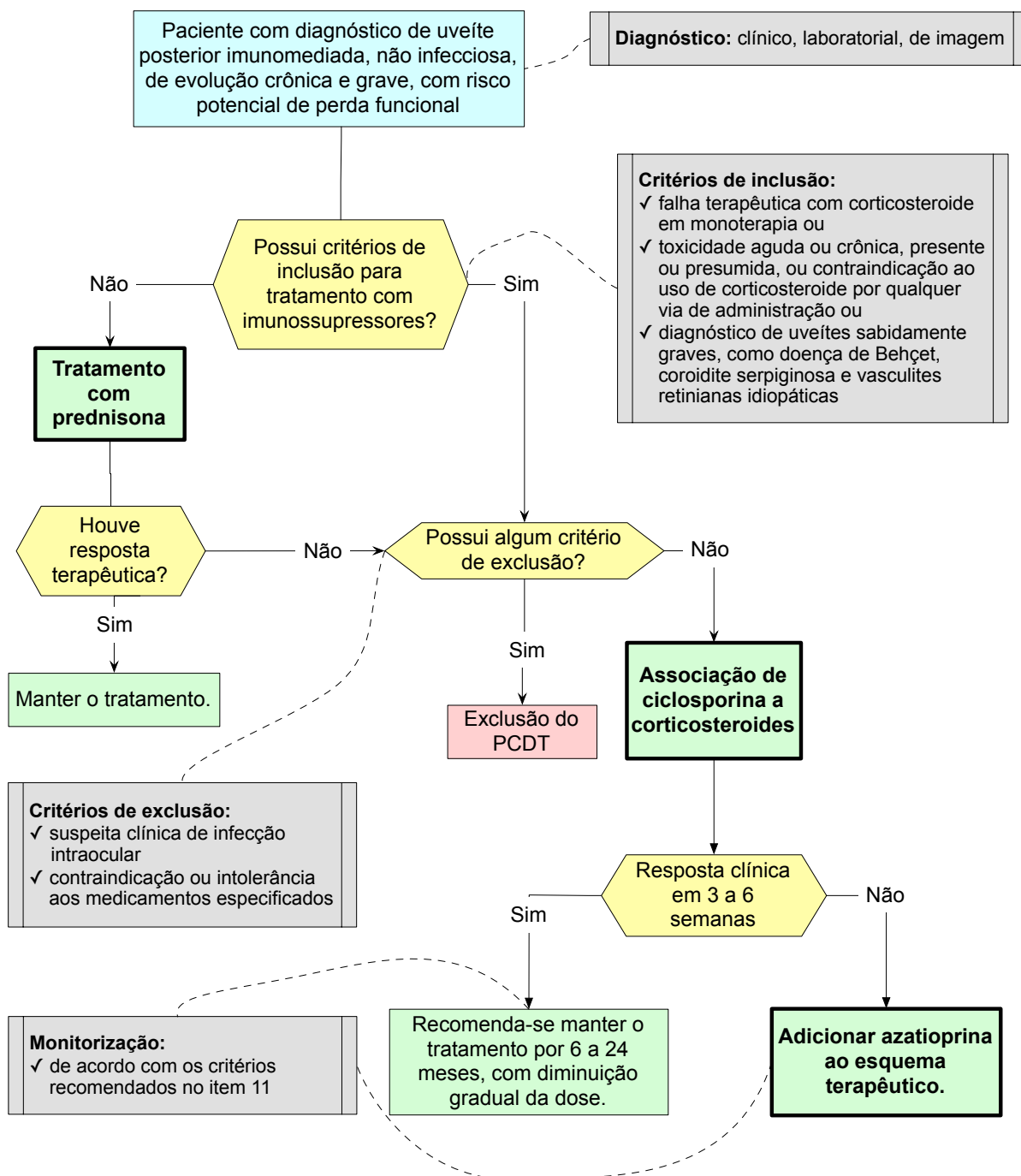
☐ prednisona

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

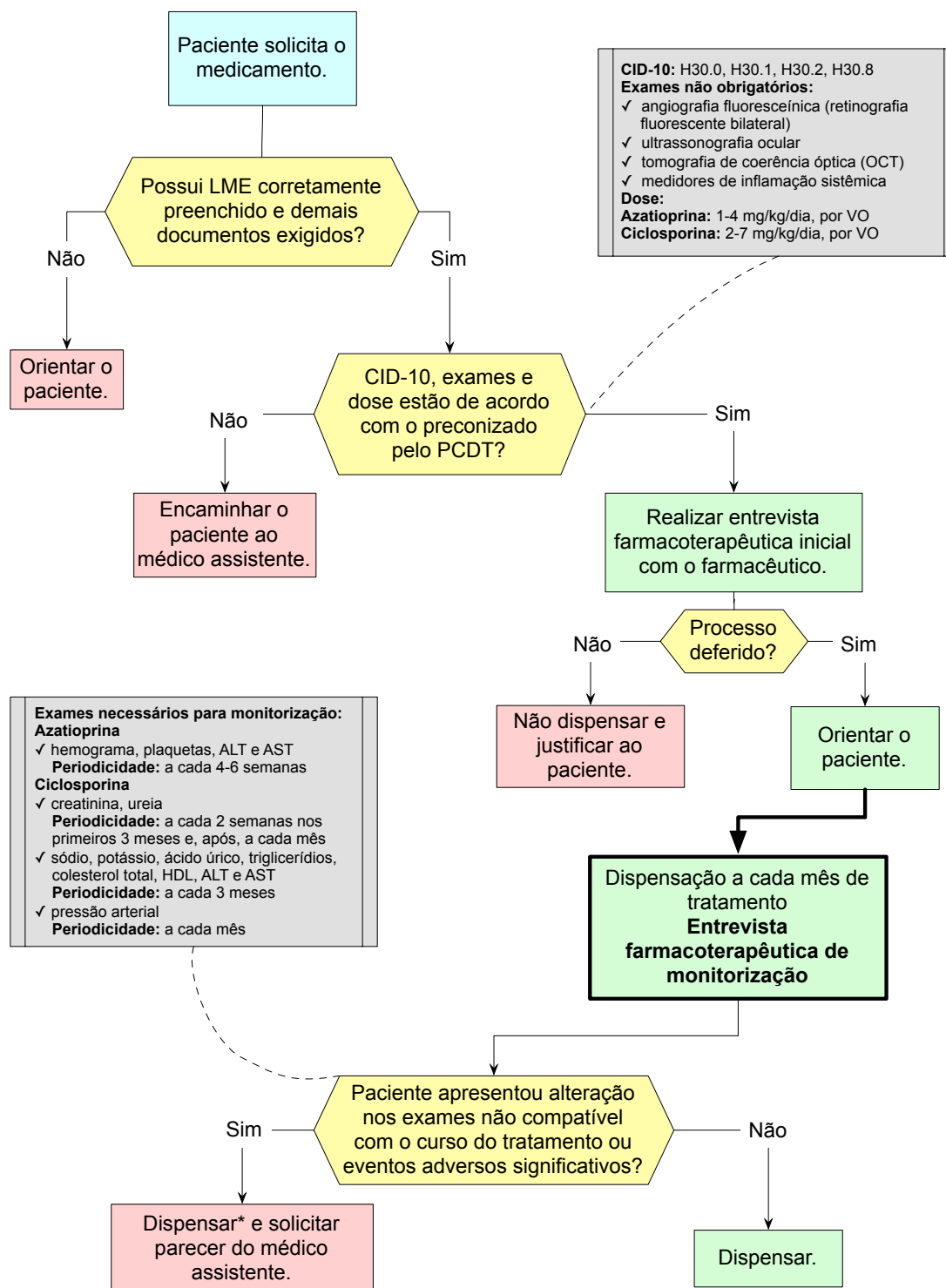
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



Fluxograma de Tratamento Uveítes Posteriores Não Infecciosas



Fluxograma de Dispensação de Ciclosporina e Azatioprina Uveítes Posteriores Não Infecciosas



* **Observação:** em caso de eventos adversos intoleráveis ou controle adequado da inflamação ocular: **não dispensar.**

Ficha Farmacoterapêutica

Uveítes Posteriores Não Infecciosas

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa da uveíte posterior não infecciosa?

- ☐ Coriorretinopatia de *birdshot*
- ☐ Coroidite serpiginosa
- ☐ Coroidite multifocal com pan-uveíte
- ☐ Esclerite posterior
- ☐ Oftalmia simpática
- ☐ Síndrome dos pontos brancos
- ☐ Uveíte intermediária idiopática (*pars planitis*)
- ☐ Vasculite retiniana idiopática

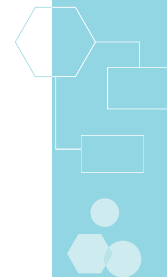
- ☐ Artrite psoriásica
- ☐ Doença de Behçet
- ☐ Doença inflamatória intestinal
- ☐ Esclerose múltipla
- ☐ Granulomatose de Wegener
- ☐ Lúpus eritematoso sistêmico
- ☐ Poliarterite nodosa
- ☐ Policondrite recorrente
- ☐ Sarcoidose
- ☐ Síndrome de Sjögren
- ☐ Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

2.2 Qual o intervalo de tempo entre o primeiro sintoma e o diagnóstico definitivo?

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
- ☐ sim → Quais? _____

(azatioprina: uso cauteloso em hepatopatas; ciclosporina: uso cauteloso em nefropatas e cardiopatas)

2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais – Monitorização dos Medicamentos Utilizados*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Ureia							
Creatinina							
Sódio							
Potássio							
Ácido úrico							
Colesterol total							
HDL							
Triglicerídios							
ALT							
AST							

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista**						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						
Ureia						
Creatinina						
Sódio						
Potássio						
Ácido úrico						
Colesterol total						
HDL						
Triglicerídios						
ALT						
AST						

* Completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** A periodicidade dos exames varia conforme o medicamento.



Para azatioprina (monitorizar hemograma, plaquetas, AST e ALT antes do início do tratamento a cada mês)

3.1 Apresentou AST e ALT com elevação de 1,5 vez o valor normal?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (o medicamento deve ter a dose reduzida para 50 mg/dia com novo exame após 2 semanas; na ausência de resposta, o medicamento deve ser suspenso)

Para ciclosporina (monitorizar pressão arterial e creatinina antes do início do tratamento e repetir a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente. Sódio, potássio, ácido úrico, triglicerídios, colesterol total, HDL colesterol, AST e ALT antes do início do tratamento e a cada 3 meses)

3.2 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25%-50%; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser suspenso)

3.3 Houve alteração significativa dos exames laboratoriais?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (a dose deve ser reduzida de 25%-50%; persistindo a alteração, o tratamento deve ser suspenso)

Para ambos os medicamentos

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Registro de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.5

3.5 Necessita de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, melena, febre, calafrios, diminuição de apetite, alterações na pele, cefaleia, aftas, artralgias, falta de ar, cansaço, fraqueza, alterações na gengiva, mialgias, problemas gastrointestinais, hipertricose, tremores, parestesias

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						



Guia de Orientação ao Paciente Azatioprina e Ciclosporina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **UVEÍTES POSTERIORES NÃO INFECCIOSAS**.

1 DOENÇA

- Uveíte é uma inflamação da úvea, que é uma parte do globo ocular. Várias são as causas de uveítes posteriores não infecciosas desde doenças que acometem somente os olhos (tais como esclerite posterior e oftalmia simpática) até doenças mais complexas (como artrite e lúpus).

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora a inflamação e a visão e previne complicações.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve o medicamento na embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

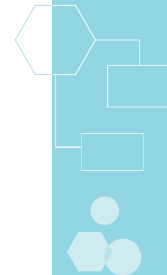
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - Exames:

Para azatioprina – hemograma, plaquetas, ALT e AST a cada mês

Para ciclosporina – creatinina, ureia a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses e, após, a cada mês; sódio, potássio, ácido úrico, triglicerídios, colesterol total, HDL, ALT e AST a cada mês



8 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



Editores e Equipe Técnica



EDITORES

Paulo Dornelles Picon

Médico Internista

Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS

Professor Adjunto da FAMED - UFRGS

Professor Titular de Farmacologia da FAMED - Universidade de Passo Fundo

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica

Cancerologista pelo Instituto Nacional do Câncer/MS

Especialista em Educação para a Saúde e MBA Executivo em Saúde

Diretora do Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde

Alberto Beltrame

Médico Pediatra

Pós-Graduado em Administração Hospitalar

Mestre em Administração de Saúde - Gestão de Sistemas de Saúde - UERJ

Secretário de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde

EQUIPE DA COORDENAÇÃO EXECUTIVA

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica pela UFRGS

Especialista em Administração Hospitalar pela PUCRS

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Doutoranda em Ciências Médicas na UFRGS

Indara Carmanim Saccilotto

Economista pela PUCRS

Especialista em Gestão da Saúde pela UFRGS

Especialista em Avaliação de Tecnologias

em Saúde pela UFRGS

Isabel Cristina A. Macedo

Farmacêutica Bioquímica pela FCF Araraquara/SP

Sanitarista e Consultora Técnica - MS

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica pela UFRGS

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS

Doutoranda em Ciências Médicas na UFRGS

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira pela FAE-SP

Especialista em Administração Hospitalar pela UERJ

Especialista em Gerenciamento do Ambiente

Hospitalar pela UNIRIO

Márcia Galdino da Silva

Geógrafa pela União Pioneira de Integração Social-DF

Especialista em Auditoria e Gestão em Saúde

Consultora Técnica do DAE/SAS - MS

Mauro Medeiros Borges

Médico Ginecologista Obstetra pela UFRGS

MBA em Gestão Empresarial pela FIA/FEA - USP

Superintendente da Sustentabilidade Social do HAOC

Sandra Maria Schmaedecke

Secretária

Apoio Técnico do Projeto PCDT - HAOC

Vanessa de Faria Santos Kussler

Administradora com Habilitação em Administração

Hospitalar pelo IPA-POA

Administradora do Projeto PCDT - HAOC

GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Mauro Medeiros Borges

Médico
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Médico
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Guilherme Geib

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rafael Selbach Scheffel

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel Dora

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Liliana Rodrigues do Amaral

Enfermeira
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rodrigo Machado Mundim

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Luana Regina Mendonça de Araújo

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vanessa Bruni Vilela Bitencourt

Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Maria Inez Pordeus Gadelha

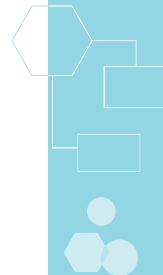
Médica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde

Mariama Gaspar Falcão

Farmacêutica
Ministério da Saúde



CONSULTORES

Ana Luiza Silva Maia

Pós-Doutorado pela Harvard Medical School, Boston, EUA
Professora Associada da FAMED - UFRGS
Chefe do Setor de Tireoide do HCPA

Ana Maria Costa Pinheiro Sampaio

Mestrado em Dermatologia pela USP
Professora Assistente de Dermatologia - UNB

Andry Fiterman Costa

Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS
Médico Internista do HCPA

Anete Sevciovic Grumach

Médica da FAMED - ABC Paulista
Professora da Pós-Graduação da FAMED - USP

Antônio Cardoso dos Santos

Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS
Professor Adjunto da FAMED - UFRGS
Médico Fisiatra do HCPA
Membro da Academia Brasileira de Medicina de Reabilitação

Antônio Vaz Macedo

Mestrando em Infectologia e Medicina Tropical na FAMED - UFMG
Professor Substituto da FAMED - UFMG
Médico Hematologista do Serviço de
Transplante de Medula Óssea do HC - UFMG

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica pela UFRGS
Especialização em Administração Hospitalar - PUCRS
Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS
Doutoranda em Ciências Médicas na UFRGS

Beatriz Antunes de Mattos

Médica pela UFCSPA
Especialização em Pneumologia e Medicina Interna pela UFRGS

Carlos Alberto Prompt

Fellowship em Neurologia pela University of Califórnia, Los Angeles, EUA
Mestrado em Nefrologia pela UFRGS
Professor Assistente de Medicina Interna da FAMED - UFRGS
Médico Nefrologista do HCPA

Carlos Roberto de Mello Rieder

Doutorado em Neurologia pela Universidade de Birmingham, Inglaterra
Professor do PPG em Ciências da Saúde - UFRGS
Coordenador do Departamento Científico de Transtornos do Movimento da Academia Brasileira de Neurologia

Carolina da Fonte Pithan

Especialização em Hematologia e Hemoterapia pelo HCPA
Médica Chefe do Programa de Residência Médica de Hematologia e Hemoterapia do Hospital Nossa Senhora da Conceição - Porto Alegre
Responsável Técnica pela Clínica de Hematologia do Hemocentro - RS

Célia Regina Nogueira

Livre docência em Endocrinologia pela FMB - UNESP - Botucatu - SP
Professora Adjunta da FMB - UNESP - Botucatu - SP

César Luiz Boguszewski

Doutorado em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina Gotemburgo, Suécia
Professor Adjunto do SEMPR - Curitiba - PR

Claiton Viegas Brenol

Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS
Médico Reumatologista do HCPA
Responsável Técnico pelo de Centro de Referência de Artrite Reumatoide - HCPA/SES - RS

Cláudia Vieira Mengarda

Mestrado em Clínica Médica pela UFRGS
Médica Ginecologista e Obstetra

Cristiane Kopacek

Mestrado em Endocrinologia pela UFRGS
Médica Endocrinologista Pediátrica do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Hospital Presidente Vargas - Porto Alegre
Médica Endocrinologista Pediátrica do Hospital da Criança Santo Antônio - Porto Alegre

Elenara da Fonseca Andrade Procianoy

Médica da Unidade de Pneumologia Infantil do HCPA

Elizabeth Lemos Silveira

Mestrado em Pediatria pela UFRGS
Doutorado em Endocrinologia pela UFRGS
Responsável pela Política Municipal de Genética Médica - SMS - Porto Alegre



Fábio Coelho Guarany

Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS
Médico Fisiatra do HCPA
Preceptor do Programa de Residência Médica em Medicina Física e Reabilitação do HCPA
Coordenador do Centro de Referência em Espasticidade - Toxina Botulínica da SES - RS

Felipe Telokem Diligenti

Especialização em Uveítes pela UFRGS
Especialização em Uveítes pelo Hospital São Geraldo - UFMG
Médico Oftalmologista do HCPA

Fernando Antonio Abreu e Silva

Doutorado em Medicina pela University of Edinburgh, Escócia
Pós-Doutorado pelo The Royal Hospital for Sick Children, Escócia
Professor Adjunto da FAMED - UFRGS

Fernando Saldanha Thomé

Doutor em Nefrologia pela UFRGS
Professor Adjunto da FAMED - UFRGS
Médico do Serviço de Nefrologia do HCPA

Francisco Tellechea Rotta

Especialização em Doenças Neuromusculares
Coordenador do Ambulatório de Doenças Neuromusculares da Santa Casa - Porto Alegre
Médico Neurologista e Neurofisiologista Clínico

Gabriela Maldonado

Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS
Médica Dermatologista do HCPA

Gladys Aires Martins

Médica Especialista em Dermatologia pela Sociedade Brasileira de Dermatologia
Coordenadora do Ambulatório de Psoríase do Hospital Universitário de Brasília

Guilherme Becker Sander

Doutorado em Gastroenterologia pela FAMED - UFRGS
Professor de Farmacologia - ULBRA - RS
Médico Gastroenterologista do HCPA

Guilherme Geib

Mestrando em Epidemiologia na UFRGS
Médico Internista e Oncologista do HCPA

Helena Pimentel

Médica pela UFBA
Especialização em Genética Clínica pela Unicamp
Consultora Técnica DAE/SAS - MS

Henrique Neves da Silva Bittencourt

Doutorado em Clínica Médica pela FAMED - UFRGS
Professor Adjunto da FAMED da Universidade de Montreal, Canadá
Médico Hematologista do Serviço de Hematologia/Oncologia do Centro Hospitalar Universitário Sainte-Justine - Montreal, Canadá

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Doutorado em Ciência Genética pela UFRGS
Professora Adjunta da FAMED - UFRGS
Médica Geneticista do HCPA

Isabella Scattolin

Médica Pneumologista do Setor de Pneumologia Pediátrica do HCPA
Médica Pneumologista do Ambulatório do Pavilhão Pereira Filho da Santa Casa - Porto Alegre
Médica Pneumologista da SES - RS

Jacobo Melamed

Doutorado em Oftalmologia pela UFMG
Professor de Oftalmologia da FAMED - UFRGS
Chefe do Setor de Uveítes do Serviço de Oftalmologia do HCPA

João Carlos Tavares Brenol

Doutorado em Medicina pela UFRGS
Professor Adjunto da FAMED - UFRGS
Chefe do Departamento de Medicina Interna da FAMED - UFRGS

João Sabino Cunha Filho

Doutorado em Endocrinologia pela UFRGS
Pós-Doutorado em Medicina pela Universidade de Paris, França
Professor Adjunto da FAMED - UFRGS

José Miguel Dora

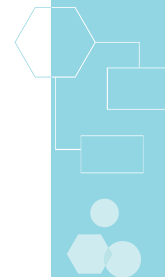
Doutorando em Endocrinologia na UFRGS
Médico do Serviço de Patologia Clínica do HCPA
Médico Endocrinologista

Karine Medeiros Amaral

Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS
Doutoranda em Ciências Médicas na UFRGS
Coordenadora do Centro de Aplicação e Monitorização de Medicamentos Injetáveis do Hospital Sanatório Partenon - Porto Alegre

Leila Beltrami Moreira

Doutorado em Clínica Médica pela UFRGS
Professora Associada do Departamento de Farmacologia / ICBS da UFRGS
Coordenadora da Comissão de Medicamentos do HCPA
Pesquisadora do Instituto para Avaliação de Tecnologias em Saúde



Lídia Ruth Marques Silveira

Especialização em Gastroenterologia pela UFRGS
Especialização em Medicina do Trabalho pela UFCSPA
Consultora Técnica DAE/SAS - MS

Lúcia Mariano da Rocha Silla

Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS
Professora Adjunta da FAMED - UFRGS
Professora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS
Coordenadora do Centro de Tecnologia Celular do RS

Luiz Edmundo Mazzoleni

Mestrado em Gastroenterologia pela UFRGS
Doutorado em Gastroenterologia pela UFRGS
Professor Adjunto da FAMED - UFRGS
Médico Gastroenterologista do HCPA

Luiz Roberto de Fraga Brusch

Consultor Técnico da SES-RS
Consultor em Reumatologia do MS
Médico Reumatologista

Marcelo Capra

Mestrado em Clínica Médica pela UFRGS
Coordenador do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição – Porto Alegre
Médico Hematologista

Marcia Lorena Fagundes Chaves

Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS
Chefe do Serviço de Neurologia do HCPA
Médica Neurologista

Maria Lúcia Barcellos Pereira

Especialização em Pneumologia pela Universidade Nacional – RJ
Mestrado em Pneumologia pela UFRJ
Professora de Clínica Médica da UERJ
Consultora Técnica DAE/SAS - MS

Maria Inez Pordeus Gadelha

Especialização em Educação para a Saúde
MBA Executivo em Saúde pelo MS
Diretora do DAE/SAS - MS
Médica Cancerologista

Mariana Peixoto Socal

Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS
Mestrado em Políticas Públicas pela Universidade de Princeton, EUA
Médica Neurologista

Paula Regla Vargas

Especialização em Endocrinologia Pediátrica pela UNIFESP
Fellow em Endocrinologia Pediátrica na Université René Descartes, Paris
Mestrado em Pediatria pela UNIFESP
Consultora Técnica DAE/SAS - MS

Paulo Dornelles Picon

Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS
Professor Adjunto da FAMED - UFRGS
Professor Titular de Farmacologia da FAMED - Universidade de Passo Fundo-RS

Pedro Renato Chocair

Doutorado, Pós-Doutorado e Livre-Docência em Nefrologia pela USP
Diretor Clínico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - SP

Pedro Schestatsky

Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS
Fellowship em Neurofisiologia Clínica, Universidade de Barcelona, Espanha
Coordenador do Ambulatório de Doenças Neuromusculares do HCPA
Médico Neurologista do HCPA

Rafael Selbach Scheffel

Doutorando em Endocrinologia na UFRGS
Médico Internista e Endocrinologista

Regina Helena Elnecave

Doutorado em Medicina pela UFRGS
Professora da FAMED - UFRGS
Médica Endocrinologista Pediátrica do HCPA

Tania Weber Furlanetto

Mestrado em Endocrinologia pela PUC - RJ
Doutorado em Endocrinologia pela EPM - UNIFESP
Pós-Doutorado em Endocrinologia pela Northwestern University, Chicago, EUA

Thais Lampert Monte

Mestrado em Clínica Médica pela UFRGS
Médica Neurologista do HCPA

Vanderli Borges

Mestrado e Doutorado em Neurologia pela UNIFESP
Professora Afiada da Disciplina de Neurologia da UNIFESP
Médica Neurologista da UNIFESP



Vania dos Santos Nunes

Doutorado em Endocrinologia pela FMB - UNESP, Botucatu - SP

Professora doutora da FMB - Botucatu - SP

Vitor Félix Torres

Médico Neurologista e Neurofisiologista Clínico do Grupo Hospitalar

Conceição - Porto Alegre

Vitor Tumas

Professor de Neurologia da FAMED - USP

Médico Neurologista

Cartas-Modelo



Carta do Farmacêutico para o Médico

Data: ____/____/____

Prezado Dr.(a) _____

Em virtude do trabalho de acompanhamento farmacoterapêutico realizado nas unidades de dispensação do SUS, estamos encaminhando o paciente _____ (nome do paciente), em uso do(s) medicamento(s) _____ para:

☐ avaliação sobre os eventos adversos apresentados:

☐ avaliação das seguintes alterações dos exames laboratoriais:

A próxima dispensação do(s) medicamento(s) _____
dependerá de seu parecer favorável à continuidade do tratamento.

Atenciosamente,

Assinatura e carimbo do farmacêutico responsável

Carta do Médico para o Farmacêutico

Data: ____/____/____

Prezado(a) Farmacêutico(a) _____

As manifestações clínicas e/ou as alterações dos exames laboratoriais acima descritas foram por mim avaliadas.

A reação apresentada parece ser:

☐ provável: Justificativa: _____

☐ improvável: Justificativa: _____

Conduta:

☐ Autorizo a continuação do tratamento

☐ Não autorizo a continuação do tratamento

Atenciosamente,

Assinatura e carimbo do médico responsável

CID-10: _____

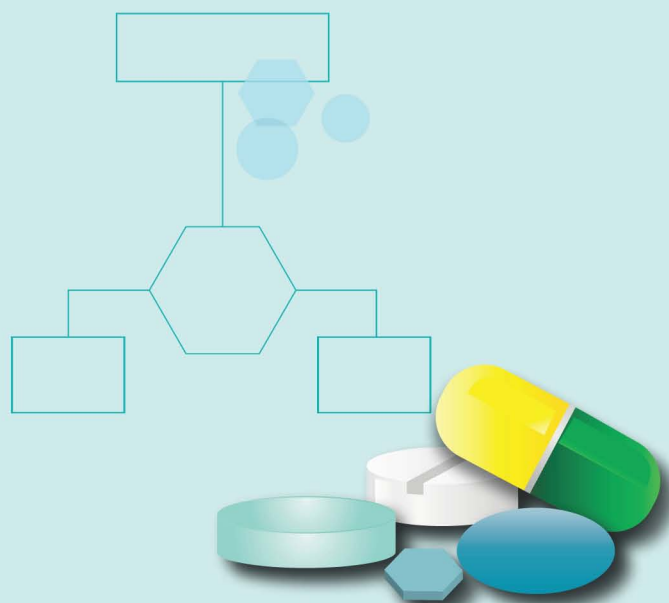
Médico Assistente:

Farmacêutico responsável: _____

Tratamentos:

[illegible]

Este livro foi produzido em setembro de 2010.
Foi utilizado no revestimento da capa dura papel couchê 150g/m²;
na guarda papel couchê fosco 225g/m²; e, no miolo, papel couchê fosco 90g/m².
Revisão da linguagem e padronização técnica:
Officium - Assessoria, Seleção e Habilitação Ltda.
Produção eletrônica e editoração gráfica: Kromak Images (gerada em Adobe Illustrator CS4
e Adobe InDesign CS4 nos tipos arial, arial Bold e arial italic.
Impressão e acabamento: Gráfica Editora Pallotti, São Leopoldo-RS



**Ministério
da Saúde**

**Governo
Federal**



Hospital Alemão
OSWALDO CRUZ

SUSTENTABILIDADE
SOCIAL

Projetos para o Desenvolvimento Institucional do SUS

ISBN 978-85-99706-02-2



9 788599 706022