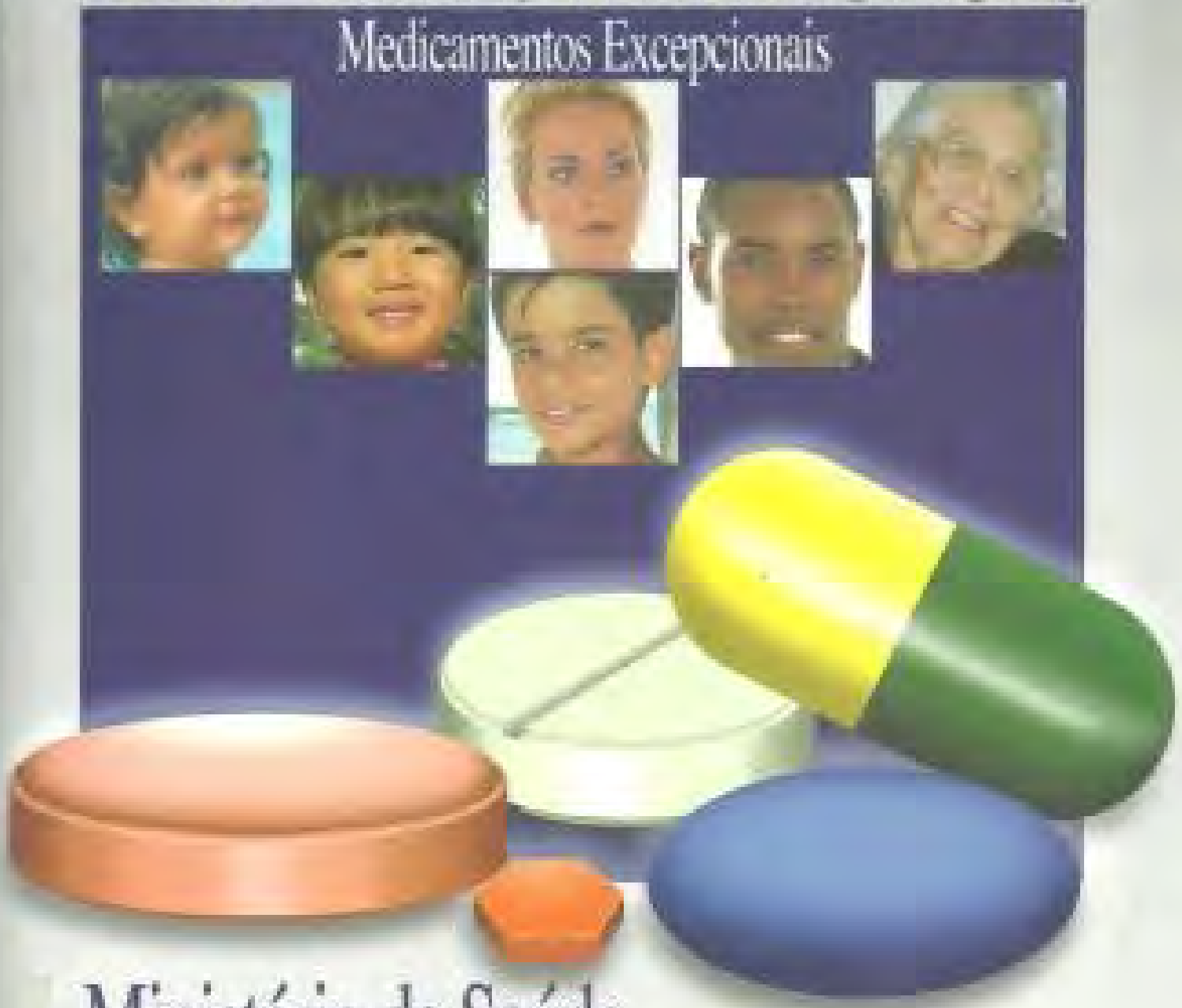
PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Medicamentos Excepcionais



Ministério da Saúde
Secretaria de Assistência à Saúde
Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais

Editores e Equipe Técnica

EDITORES

Paulo Dornelles Picon
Médico de Saúde Pública da SES-RS
Doutor em Medicina – Cardiologia pela UFRGS
Professor Adjunto de Medicina Interna FAMED – UFRGS
Professor Titular de Farmacologia FAMED – Universidade de Passo Fundo
Comissão de Assistência Farmacêutica da SAS-MS

Alberto Beltrame
Médico Pediatra pela UFRGS
Pós-Graduação em Administração Hospitalar pela PUCRS
Mestre em Administração de Saúde – Gestão de Sistemas de Saúde pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro
Diretor do Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais do Ministério da Saúde

EQUIPE TÉCNICA

Andry Fiterman Costa
Médico Internista pela Santa Casa de Porto Alegre
Mestre em Medicina-Cardiologia pela UFRGS
Professor substituto de Farmacologia da UFRGS

Bárbara Corrêa Krug
Farmacêutica pela UFRGS
Especialista em Administração Hospitalar pela PUCRS

Guilherme Becker Sander
Médico Gastroenterologista pelo HCPA
Mestrando em Gastroenterologia pela UFRGS
Professor substituto de Farmacologia da UFRGS

Karine Medeiros Amaral
Farmacêutica pela UFRGS.
Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS
Curso de Farmácia Clínica pela Universidade do Chile



CONSULTORES

Ajácio Bandeira de Mello Brandão
Professor Adjunto de Gastroenterologia - Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Mestre em Hepatologia pela Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas e Irmandade da Santa Casa de Porto Alegre
Consultor para o PCDT de Hepatite B em candidatos a Transplante Hepático

Alex Gules Mello
Médico pela UFRGS.
Internista pela Santa Casa de Porto Alegre
Mestrando em Cardiologia pela UFRGS
Participou da Equipe Técnica do PCDT da Asma Grave

Angelo Alves de Mattos
Mestre, Doutor e Livre-Docente em Gastroenterologia
Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Consultor para o PCDT de Doença de Wilson

Ari Zimran, MD
Director, Gaucher Clinic
Associate Professor of Medicine
The Hebrew University and Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel
Consultor internacional para o PCDT de Doença de Gaucher

Carisi Anne Polanczyk
Cardiogista pelo HCPA
Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS
Doutorado-sanduíche pela Harvard University/ Brigham and Women´s Hospital
Participou da Equipe Técnica do PCDT de Dislipidemia
Coordenou os trabalhos de avaliação de Custo-Efetividade para os PCDTs de Dislipidemia, Doença de Alzheimer, Anemia na Insuficiência Renal Crônica, Esquizofrenia, Osteoporose, Hepatite Crônica pelo vírus C

Carlos Alberto Issa Musse
Mestrado em Educação pela PUCRS
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna - Fisiatria FAMED – PUCRS
Consultor para o PCDT da Espasticidade Focal Disfuncional

Carlos Alberto von Mühlen, PhD
Professor Titular de Reumatologia e Imunologia FAMED - PUCRS
Consultor para o PCDT de Espasticidade

Carlos Fernando Magalhães Francesconi
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna FAMED - UFRGS
Chefe do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Consultor para os PCDTs de Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa

Carlos Roberto de Mello Rieder
Neurologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Mestre em Clínica Médica pela UFRGS
Doutor em Neurologia pela Universidade de Birmingham (Reino Unido)
Consultor para os PCDT de Doença de Parkinson e de Distonias
Participou da equipe técnica do PCDT de Espasticidade

Cristina Karohl
Médica do Serviço de Nefrologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Mestre em Nefrologia pela UFRGS
Consultora para o protocolo de Anemia na IRC – Sacarato de Hidróxido de Ferro III

Emilio H. Moriguchi, PhD
Professor Titular da PUCRS
Diretor do Centro Colaborador da OMS/OPAS para a Prevenção das Patologias e Doenças Crônico-Degenerativas Associadas ao Envelhecimento
Diretor de Relações Internacionais do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia
Consultor para o PCDT de Dislipidemias

Ernest Beutler, MD, PhD (hon)
Professor and Chairman
Department of Molecular & Experimental Medicine
The Scripps Research Institute
La Jolla, CA, U.S.A.
Member, National Academy of Sciences, USA
Consultor internacional para o PCDT de Doença de Gaucher

Fernando Saldanha Thomé
Especialista em Nefrologia pela UFRGS
Professor Auxiliar de Ensino do Departamento de Medicina Interna FAMED - UFRGS
Aluno do Programa de Pós-Graduação, Doutorado, em Nefrologia da UFRGS
Consultor para os PCDT de Anemia na IRC – Eritropoetina e Sacarato de Hidróxido de Ferro III

Francisco Telechea Rotta
Neurologista e Neurofisiologista Clínico
Especialização em doenças neuro-musculares
Consultor para o PCDT de Esclerose Lateral Amiotrófica

Frederico Arthur Dahne Kliemann
Membro Titular da Liga Brasileira de Epilepsia
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Neurofisiologia Clínica
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna-Neurologia FAMED - UFRGS
Chefe da Unidade de Eletrencefalografia e Epilepsia do HCPA
Consultor para os PCDTs de Epilepsia Refratária e de Distonias

Gerson Penna
Dermatologista - Hospital Universitário de Brasília
Doutorando em Medicina Tropical - Núcleo de Medicina Tropical Universidade de Brasília.
Consultor para o PCDT de Acne

Henrique Neves da Silva Bittencourt
Médico Hematologista do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Responsável técnico pelo Programa de Transplante de Medula Óssea da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da UFRGS
Consultor para o PCDT de Neutropenia

José Augusto Sisson de Castro
Doutor em Clínica Médica
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna FAMED - UFRGS
Consultor para o PCDT de Osteoporose

Jussara Fiterman
Doutora em Pneumologia pela UFRGS
Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna FAMED – PUCRS
Consultora para o PCDT da Asma Grave

Lúcia Mariano da Rocha Silla
Hematologista
Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna FAMED - UFRGS
Doutora em Ciências pelo Curso de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS
Chefe do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HCPA
Chefe do Laboratório de Hematopoese do Centro de Pesquisas do HCPA.
Consultora para o PCDT Anemia Falciforme

Luiz Edmundo Mazzoleni
Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna - Gastroenterologia FAMED – UFRGS
Professor Assistente de Gastroenterologia da FAMED - PUCRS
Mestre em Gastroenterologia pela UFRGS
Consultor para o PCDT de Hepatite Viral Crônica B

Márcia Lorena Fagundes Chaves
Médica Neurologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Doutora em Bioquímica pela UFRGS
Professora Adjunta do Departamento de Medicina Interna FAMED - UFRGS
Consultora para o PCDT de Doença de Alzheimer

Mauro Antônio Czepielewski
Doutor em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina - UNIFESP
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna FAMED - UFRGS Membro do Serviço de Endocrinologia do HCPA
Consultor para os PCDTs de Acromegalia e Osteoporose

Patricia Ashton Prolla
Médica Geneticista
Doutora em Bioquímica pela UFRGS
Professora do Curso de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS
Consultora Nacional do PCDT de Doença de Gaucher

Paula Vargas
Médica Pediatra
Mestre em Pediatria - Endocrinologia Pediátrica - Escola Paulista de Medicina
Fellow em Endocrinologia Pediátrica - Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris, França
Assessora Técnica do Ministério da Saúde em Triagem Neonatal
Coordenadora do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Rio Grande do Sul
Professora Adjunta da Universidade Luterana do Brasil
Consultora para os PCDT de Fenilcetonúria e de Hipotireoidismo Congênito

Paulo de Tarso Roth Dalcin
Doutor em Pneumologia pela UFRGS
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna FAMED – UFRGS
Consultor para o PCDT da Asma Grave

Paulo Silva Belmonte de Abreu
Professor Adjunto Departamento de Psiquiatria FAMED - UFRGS
Mestre em Health Sciences pela The Johns Hopkins University of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD, USA.
Doutor em Ciências da Saúde, UFRGS
Aluno de Pós-Doutorado em Biologia Molecular, PPGBM, UFRGS
Consultor para o PCDT de Esquizofrenia Refratária

Rafael Maffessoni
Médico pela UFRGS
Urologista pela Santa Casa de Porto Alegre
Participou da Equipe Técnica dos PCDTs da Asma Grave, Hepatite Crônica pelo vírus B e Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica

Ricardo de Souza Kuchenbecker
Médico Internista pelo HCPA
Mestre em Epidemiologia pela UFRGS
Doutorando em Epidemiologia na UFRGS
Participou da Equipe Técnica do PCDT de Hepatite Crônica pelo vírus C e da equipe de trabalho de avaliação de Custo-Efetividade para os PCDTs de Dislipidemia, Doença de Alzheimer, Anemia na Insuficiência Renal Crônica, Esquizofrenia, Osteoporose e Hepatite Crônica pelo vírus C

Roberto Ceratti Manfro
Doutor em Nefrologia pela Escola Paulista de Medicina
Professor Adjunto Departamento de Medicina Interna FAMED - UFRGS
Chefe da Unidade de Transplante Renal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Consultor para os PCDTs de Imunossupressão no Transplante Renal e de Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica

Sandro Cadaval Gonçalves
Médico pela UFRGS
Internista e Cardiologista pelo HCPA
Mestrando em Cardiologia pela UFRGS
Participou da Equipe Técnica dos PCDTs de Acne e Anemia Falciforme

Sérgio Haussen
Professor Titular da Disciplina de Neurologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna - Neurologia FAMED - UFRGS
Chefe do Serviço de Neurologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
Neurologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Consultor para o PCDT de Esclerose Múltipla



Tânia Weber Furlanetto
Doutora em Endocrinologia pela Escola Paulista de Medicina - UNIFESP
Pós-Doutorado em Endocrinologia, Center for Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine, Northwestern University, Chicago, Il, EUA
Professor Adjunto – Departamento de Medicina Interna – FAMED - UFRGS
Consultora para o PCDT de Hiperplasia Adrenal Congênita

Thaís Lampert Monte
Médica Neurologista
Mestre em Clínica Médica pela UFRGS
Médica Contratada do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Participou da Equipe Técnica do PCDT de Epilepsia Refratária

Agradecimentos

Os editores e a equipe técnica externam seus agradecimentos a todos os que contribuíram para tornar este projeto uma realidade.

À Sandra Maria Schmaedecke, Secretária da Equipe Técnica, pela dedicação, profissionalismo e empenho demonstrados durante todas as etapas da elaboração deste livro.

À Marizete Almeida, Chefe Substituta de Gabinete da Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde - SAS/MS, e aos servidores da Área de Apoio da SAS, pela dedicação e apoio indispensáveis à formatação dos textos para a publicação das Portarias.

A Paulo Henrique Ferreira de Melo, Chefe de Gabinete da SAS, pelo apoio no processo de publicação das Portarias e no desenvolvimento deste trabalho.

A Luiz Carlos Bueno de Lima e a Giovany Cesar Bettega, Assessores do Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais, pela dedicação e apoio no acompanhamento do Programa de Medicamentos Excepcionais.

À Emília Coelho Tomassini, Assessora do DCAS, pelo apoio na codificação dos medicamentos e no desenvolvimento do Programa de Medicamentos Excepcionais.

À Juliana Patrícia Ferraz de Souza Guedes, Coordenadora Geral de Atenção Especializada do Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais, e aos servidores dessa Coordenação, pelo apoio no acompanhamento do convênio que viabilizou a realização do trabalho.

À Márcia Galdino da Silva e à Márcia Helena Domingos, Secretárias da Direção do Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais, pela dedicação e disponibilidade no apoio ao desenvolvimento deste trabalho.

A todos os servidores da SAS e, em particular, aos lotados no Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais, pela cooperação e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Professor Hermes Mayer Berger, Chefe do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA, pelo apoio e sugestões valiosos em todas as fases da execução do projeto.

À Professora Themis Reverbel da Silveira, Coordenadora do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, por ter aceito como institucional o projeto, o que permitiu sua execução junto à Unidade de Pesquisa Clínica do HCPA.

Ao Professor Sérgio Pinto Machado, Presidente do HCPA, por ter propiciado a utilização da área física e da rede de informática bem como o acesso à internet do HCPA, indispensáveis à agilização das tarefas.



À Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS, pelo apoio institucional e operacional ao desenvolvimento do trabalho.

Ao Centro de Estudos e Pesquisa em Saúde Coletiva - CPESC, pelo gerenciamento do Convênio e dos recursos financeiros que propiciaram a realização deste projeto.

Aos membros da Comissão de Assistência Farmacêutica da SAS, pela colaboração, apoio técnico e disseminação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Ao Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, em especial à sua Câmara Técnica, pelo apoio técnico e disseminação dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em todos os Estados.

A todos os consultores que auxiliaram na elaboração dos textos e a todos os que contribuíram nos processos de Consulta Pública a que foram submetidos os Protocolos.

Agradecimentos especiais a José Serra, Ministro da Saúde por ocasião do início deste trabalho, a Barjas Negri, Ministro da Saúde e a Renilson Rehem de Souza, Secretário de Assistência à Saúde, pelos esforços empreendidos no sentido de ampliar o acesso da população brasileira a medicamentos, pela decisão da criação deste projeto e pelo apoio e confiança depositados na equipe responsável pelo desenvolvimento do trabalho.

A Política Nacional de Medicamentos

Barjas Negri - Ministro de Estado da Saúde

A Assistência Farmacêutica, por sua importância estratégica para o sistema de saúde e complexidade do assunto, mereceu a publicação de uma Portaria Ministerial no final de 1998 que traçou a Política Nacional de Medicamentos. Esta Política configura e explicita uma série de decisões de caráter geral adotadas pelo poder público e que apontam para os rumos e as linhas estratégicas de atuação a serem seguidas na condução da matéria. Este documento é parte essencial da Política Nacional de Saúde do Brasil e se constitui num dos elementos fundamentais para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população e para a consolidação do Sistema Único de Saúde, contribuindo para o desenvolvimento social do país.

As diretrizes observadas pelo Ministério da Saúde no desenho da Política Nacional de Medicamentos foram estruturadas a partir de três eixos de ação governamental:

- Regulação Sanitária;
- Regulação Econômica e
- Assistência Farmacêutica.

A regulação sanitária objetiva proteger o usuário de medicamentos a partir de padrões de qualidade, segurança, eficácia em relação aos produtos e aos métodos de fabricação, armazenamento, transporte e dispensação, dentre outros aspectos.

A regulação econômica tem como um dos principais objetivos contrabalancear o poder de mercado das empresas e reduzir os custos de aquisição, seja do ponto de vista do setor público, da saúde suplementar (seguros privados) ou do ponto de vista do consumo direto das famílias. Abrange a proteção e defesa do consumidor nas relações de consumo, ações pró-competitivas que procurem estimular a dinâmica de mercado e ações que coíbam as falhas de mercado (assimetria de informações e poder de mercado).

A terceira área de atuação envolve um conjunto de ações e serviços de atenção à saúde do cidadão que culmina, eventualmente, com o acesso propriamente dito ao medicamento. No âmbito da assistência realizam-se o mapeamento das necessidades da população, as prioridades sob o prisma da saúde pública, os objetivos, as estratégias de promoção e expansão do acesso. Promovem-se a construção de consensos terapêuticos a respeito da abordagem em doenças específicas e a indicação e uso de medicamentos, bem como avaliação e acompanhamento dos hábitos de prescrição, dispensação e resultados terapêuticos.

Ampliar o acesso da população a medicamentos tem sido um dos grandes desafios impostos ao poder público brasileiro. O Ministério da Saúde assumiu, com determinação, a incumbência de promover o acesso da população brasileira a medicamentos de qualidade em quantidade adequada ao menor preço possível. Para tanto, vem implementando, desde 1998, ações que expressam de forma articulada os eixos assumidos no desenho da Política Nacional de Medicamentos. O escopo da atuação envolve a regulação sanitária, a regulação econômica, a reestruturação e a expansão da assistência farmacêutica além do essencial aparelhamento administrativo e institucional para a consecução destes objetivos.

A Política Nacional de Medicamentos baseia-se nos mesmos princípios que orientam o Sistema Único de Saúde e constitui estratégia essencial para consolidá-lo uma vez que contribui para viabilizar um dos componentes fundamentais da assistência à saúde que é a cobertura farmacológica.



Assim, para implementar a Política traçada, as três esferas de governo – federal, estadual e municipal –, de acordo com suas respectivas competência e abrangência de atuação, devem desenvolver ações orientadas pelas seguintes diretrizes:

1. Adoção da Relação de Medicamentos Essenciais – RENAME, representada por uma lista nacional de referência composta pelos fármacos considerados básicos e indispensáveis para atender ao mais amplo espectro de doenças, em permanente atualização.

2. Regulamentação sanitária de medicamentos, com foco nos processos de registro de produtos e de autorização para o funcionamento de fabricantes, distribuidores e varejistas do setor farmacêutico, em ações de farmacovigilância e na promoção da produção e uso de medicamentos genéricos.

3. Reorientação da assistência farmacêutica, com ênfase na promoção do acesso da população aos medicamentos essenciais, por meio do desenvolvimento de atividades de descentralização da gestão da assistência farmacêutica, de promoção do uso racional de medicamentos, de otimização do sistema de distribuição no setor público, pautada por critérios de natureza epidemiológica, técnica e administrativa, bem como da adoção de instrumentos e iniciativas que possibilitem a redução nos preços desses produtos.

4. Promoção do uso racional de medicamentos, destacando a adoção de medicamentos genéricos, assim como o processo educativo dos consumidores de medicamentos e a atualização da informação dos profissionais prescritores e dispensadores a respeito de temas como risco da automedicação, interrupção e troca da medicação prescrita e necessidade de receita médica.

5. Desenvolvimento científico e tecnológico, mediante a promoção de pesquisas na área farmacêutica, visando a aprofundar a capacitação de recursos humanos, o aproveitamento do potencial terapêutico da flora e fauna nacionais, bem como a estimular medidas de desenvolvimento da tecnologia da produção de fármacos, especialmente os constantes da RENAME, e a revisão constante Farmacopéia Brasileira.

6. Promoção da produção de medicamentos, baseada na efetiva articulação da capacidade instalada dos segmentos industriais – oficial, privado nacional e transnacional – na produção de medicamentos da RENAME, resultando na capacitação de recursos humanos, no estabelecimento de referências de preços para o mercado, na menor dependência de importação de insumos e na ampliação da produção de medicamentos destinados ao tratamento de patologias de grande impacto sobre a saúde pública.

7. Garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, mediante o desenvolvimento da capacidade administrativa de imposição do cumprimento das normas sanitárias, organizadas no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária.

8. Desenvolvimento e capacitação de recursos humanos para atuação nas diversas ações realizadas no âmbito da Política Nacional de Medicamentos.

O Programa de Medicamentos Excepcionais

Renilson Rehem de Souza - Secretário de Assistência à Saúde

A garantia de acesso a medicamentos é parte integrante e essencial de uma adequada política assistencial. Além dos que são garantidos no tratamento hospitalar, incluídos no pagamento das Autorizações de Internação Hospitalar (AIH), os medicamentos que fazem parte da assistência ambulatorial – como é o caso da quimioterapia do câncer, integrantes da farmácia básica, dos medicamentos estratégicos para AIDS, tuberculose, hanseníase, diabete – o SUS tem se empenhado em assegurar o fornecimento gratuito de medicamentos de alto custo. Estes medicamentos, também denominados "excepcionais", estão incluídos no Programa de Medicamentos Excepcionais.

São abrangidos pelo Programa de Medicamentos Excepcionais, que é gerenciado pela Secretaria de Assistência à Saúde, aqueles medicamentos de elevado valor unitário, ou que, pela cronicidade do tratamento, se tornam excessivamente caros para serem suportados pela população. Utilizados no nível ambulatorial, a maioria deles é de uso crônico e parte deles integra tratamentos que duram por toda a vida. Esta política tem enorme alcance em todas as classes sociais uma vez que, se não fossem distribuídos gratuitamente, tais medicamentos seriam acessíveis a poucas pessoas em função do alto custo dos tratamentos.

Em termos operacionais, os recursos para a aquisição de Medicamentos Excepcionais são transferidos pelo Ministério da Saúde aos Estados todos os meses e de forma antecipada. Os Estados planejam a aquisição a partir das necessidades da população, adquirem os medicamentos e controlam a distribuição e os estoques.

O Programa existe desde 1993 e, daquela época até a atual gestão do Ministério, muitas inclusões e exclusões foram realizadas.

No início de 1999, a Secretária de Assistência a Saúde implantou um gerenciamento que tem sido bastante eficiente e que tem gerado bons resultados alicerçado na ampliação do financiamento, no controle nominal de pacientes e no estrito monitoramento do comportamento do mercado farmacêutico – que define o valor de tabela de cada medicamento e o adequado gerenciamento da prescrição e fornecimento dos medicamentos. Foram elaborados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para cada um dos medicamentos, o que racionaliza sua prescrição e dispensação.

O firme gerenciamento adotado permitiu a racionalização dos gastos e a ampliação do número de medicamentos disponíveis e de pacientes atendidos pelo Programa. Embora muitos medicamentos já fizessem parte da Tabela, na prática, até 1996, poucos medicamentos eram efetivamente dispensados para a população. Segundo os dados disponíveis, essa dispensação era errática, pouco constante e irregular, resumindo-se ao fornecimento de ciclosporina aos pacientes transplantados e de eritropoetina aos pacientes com anemia e que fossem renais crônicos em hemodiálise.

Em 1997, o Programa teve um incremento no fornecimento de medicamentos e no número de pacientes beneficiados. É, no entanto, a partir de 1998, que se consolida a tendência de crescimento do Programa, registrando-se um significativo incremento nos quantitativos de medicamentos dispensados, nos valores gastos e no número de pacientes atendidos. De 1997 a 2001, muitos medicamentos foram incluídos no Programa bem como muitas doenças passaram a ser atendidas e grande incremento no número de pacientes foi verifi-



cado. Chegamos ao final de 2001 com 41 medicamentos na Tabela dos Medicamentos Excepcionais (83 apresentações diferentes), atendendo a mais de 109 mil pacientes a um custo anual de R$ 449,5 milhões.

Em 2002, o Programa foi significativamente incrementado, garantindo, hoje, o financiamento para compra e distribuição gratuita, pelos Estados, de 92 medicamentos ditos excepcionais, em 208 apresentações diversas, representando mais do que o dobro de medicamentos disponíveis em relação a 2001. O crescimento também se deu nos investimentos realizados no Programa, que somaram, em 2002, R$ 483 milhões, e no número de pacientes atendidos – cerca de 129 mil pacientes. Com as inclusões de medicamentos realizadas em 2002, dependendo da velocidade de compra por parte dos Estados e da implantação dos novos protocolos publicados, o número de pacientes atendidos poderá duplicar nos próximos 12 meses.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Paulo Dornelles Picon
Comissão de Assistência Farmacêutica/SAS

Alberto Beltrame
Diretor do Departamento de Sistemas
e Redes Assistenciais/SAS

A assistência farmacêutica constitui parte fundamental dos serviços de atenção à saúde do cidadão. Em muitos casos, a estratégia terapêutica para a recuperação do paciente ou para a redução dos riscos da doença e agravos somente é possível a partir da utilização de algum tipo de medicamento. Em tais situações, o medicamento é elemento essencial para efetividade do processo de atenção à saúde. Nesse contexto, o direito constitucional à saúde assegurado à população brasileira só se materializa em sua plenitude mediante o acesso do paciente ao medicamento.

Em pouco mais de uma década de construção do Sistema Único de Saúde (SUS), os problemas iniciais de sua implantação, inclusive os de ordem política e filosófica, foram superados e significativos avanços foram alcançados no tocante à organização e à descentralização de sua gestão nos âmbitos político-administrativo e financeiro. Vivemos, hoje, um período de consolidação do SUS em que a organização da atenção e assistência à saúde e a ampliação do acesso dos cidadãos aos serviços constituem o principal desafio para seus gestores, nas três esferas de governo.

É na área de assistência farmacêutica, no entanto, que o sistema de saúde brasileiro ainda se depara com grandes problemas e dificuldades. É nela que mais se evidenciam as distorções e os problemas gerados pelas grandes desigualdades sociais e econômicas ainda existentes no país e que determinam restrições ao pleno acesso a medicamentos. Esta situação é particularmente dramática em se tratando de medicamentos de uso ambulatorial continuado, quando o tratamento de doenças crônicas, muitas vezes com duração por toda vida, se torna inacessível para a maioria da população, quer pelo alto custo do medicamento quer pelo custo total do tratamento. Neste particular, é fundamental a ação do poder público no combate à iniqüidade no acesso, na formulação de políticas de assistência farmacêutica de alto custo, na garantia do financiamento, na distribuição gratuita de medicamentos e na ampliação do acesso da população a estes tratamentos, onde se insere o Programa de Medicamentos Excepcionais .

As políticas de promoção do acesso a medicamentos são de realização progressiva. O atendimento de um direito social, como é o caso do acesso a medicamentos, sempre é confrontado por demandas múltiplas e crescentes, em face de restrições operacionais e orçamentárias. Assim, o estado deve orientar-se para o atendimento da demanda daqueles medicamentos considerados essenciais e prioritários do ponto de vista de saúde pública.

Ao mesmo tempo em que o medicamento é um importante insumo no processo de atenção à saúde, pode também se constituir em fator de risco quando utilizado de maneira inadequada. Não se trata, portanto, de promover o acesso a qualquer medicamento ou de qualquer forma mas, sim, de promover o uso racional e seguro desses produtos. O escopo da ação estatal abrange medidas que assegurem oferta adequada de medicamentos em termos de quantidade, qualidade e eficácia.

Assim, em plena conformidade com a Política Nacional de Medicamentos, a necessidade de gerenciar adequadamente o Programa de Medicamentos Excepcionais e de promover o uso racional de medicamentos, é que o Ministério da Saúde lançou-se ao desafio de formular, para os medicamentos de alto custo, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Esses Protocolos têm o objetivo de, ao estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas



respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos. Observando ética e tecnicamente a prescrição médica, os Protocolos têm, também, o objetivo de criar mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz.

Ao desenvolver o trabalho de construção dos Protocolos, o Ministério da Saúde incorpora-se ao movimento internacional da Medicina Baseada em Evidências e passa a disseminar o conhecimento, assume responsabilidades antes não expressas, dispõe-se ao debate, chama os agentes deste processo à discussão, conta com o auxílio da comunidade científica e constrói uma nova dimensão de gestão em medicamentos, fazendo jus, com certeza, ao reconhecimento e respeito de toda a sociedade brasileira.

Estes protocolos procuraram, também, incorporar conceitos e definições atuais de Atenção Farmacêutica. Esta baseia-se na provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do paciente, prática que implica a cooperação do profissional farmacêutico com o paciente e outros profissionais mediante desenho, execução e monitorização de um plano terapêutico. Supõe três funções primordiais: identificação de problemas relacionados a medicamentos (PRM) potenciais e reais; resolver PRM reais; prevenir PRM potenciais.

A Atenção Farmacêutica vem se desenvolvendo em diversos países desde a década de 60, sobrepujando conceitos oriundos da Farmácia Clínica. No Brasil, principalmente na última década, a Atenção Farmacêutica tem chamado a atenção dos profissionais da saúde, sobretudo de profissionais farmacêuticos. A situação é bastante heterogênea, com algumas regiões do país com serviços estruturados e especializados, aprimorando-se para realizar a atenção farmacêutica em seu sentido pleno, contrapondo-se a hospitais e centros de dispensação que dispõem de um único farmacêutico que realiza, geralmente, atividades burocráticas e administrativas.

No que diz respeito aos profissionais dispensadores, os protocolos buscam fornecer subsídios para a implementação de serviços voltados para a prática de um modelo em Atenção Farmacêutica, devendo, para tanto, as unidades de dispensação contar com profissionais farmacêuticos capacitados para a realização destas tarefas. Estas não são tarefas simples e, para que sejam adequadamente realizadas, os profissionais responsáveis deverão ser preparados através de cursos de formação e atualização no campo da Atenção Farmacêutica. Neste contexto, para que se implemente esta política, é preciso que ocorra uma mudança de enfoque filosófico, organizacional e funcional da unidade de dispensação, elevando o seu nível de responsabilidade e do profissional farmacêutico em assegurar a eficácia e segurança no uso dos medicamentos.

A criação dos Protocolos para Medicamentos Excepcionais envolveu a formação de uma equipe de trabalho que contou com médicos, professores universitários com formação em farmacologia clínica e epidemiologia, farmacêuticos e um serviço de apoio. A necessidade de revisão da literatura para criação dos Protocolos exigiu da equipe técnica capacidade de leitura crítica e dedicação extremas. Apoiaram de forma decisiva todo este esforço, a Organização Pan-Americana de Saúde – OPAS, o Conselho Nacional dos Secretários de Saúde – CONASS, os Coordenadores de Assistência Farmacêutica dos Estados, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, o Centro de Estudo e Pesquisa em Saúde Coletiva – CEPESC, do Rio de Janeiro, diversas Sociedades Médicas, médicos, gestores de saúde, usuários do SUS e a própria indústria farmacêutica.

Assumimos, na construção dos Protocolos, o desafio de fundamentar as condutas adotadas na melhor evidência científica disponível. Autoridades internacionais admitem que, infelizmente, a boa pesquisa médica não se transforma imediatamente em boa prática clínica. Há um longo caminho entre a descoberta científica e a chegada desta ao médico que toma as decisões e outro longo caminho até se alcançar o real benefício aos pacientes. É crescente a preocupação, por parte dos editores das principais revistas médicas do mundo, com a vinculação dos autores dos trabalhos científicos e com a verdadeira manipulação de dados imposta pelos agentes financiadores tanto no planejamento dos estudos quanto na confecção e publicação dos textos. Esse grupo de editores elaborou, recentemente, um verdadeiro manual de boa prática de pesquisa clínica e de publicação. Em 24 de outubro de 2002, abriu-se uma grande discussão internacional no jornal *New England Journal of Medicine* sobre o tema da submissão acadêmica e intelectual de numerosas instituições em todo o mundo. É nossa opinião que um editorial de uma revista importante é um dos mais poderosos agentes de convencimento médico, pois reúne algumas características essenciais, quais sejam: é escrito por uma autoridade no assunto; é curto e de fácil leitura; sugere claramente, autoriza e/ou avaliza a tomada de decisão; e não exige, para seu entendimento, alto conhecimento de epidemiologia e de

métodos quantitativos, necessários para leitura crítica do artigo original. Daí a responsabilidade que devem assumir os editores de revistas científicas e a importância do trabalho ora desenvolvido no processo de formulação dos Protocolos aqui publicados.

Acreditamos que toda política de saúde em que uma nova recomendação é instituída, somente recebe a atenção dos profissionais e apoio das instituições públicas governamentais e não-governamentais se construída em bases sólidas e de forma participativa e democrática. Assim, cada Protocolo publicado passou por um longo, laborioso, mas gratificante processo de construção participativa. No início de cada processo, a equipe constituída pelo Ministério elaborou as primeiras versões dos textos dos Protocolos. Cada texto, então, foi analisado por médicos consultores. A partir daí, a versão reavaliada pelos consultores foi submetida à Comissão de Assessoria Farmacêutica da Secretaria de Assistência à Saúde para discussão com seus técnicos nos Estados, sendo, só então, publicada no Diário Oficial da União em consulta Pública Nacional por um período de, pelo menos, 60 dias.

As Consultas Públicas a que foram submetidos os Protocolos se constituíram em verdadeiro sucesso. Elas promoveram uma ampla discussão de cada Protocolo e possibilitaram a participação efetiva da comunidade técnico-científica, de sociedades médicas, de profissionais de saúde, de gestores do Sistema Único de Saúde, de usuários e da própria indústria farmacêutica. Recebemos centenas de correspondências com críticas, elogios e, principalmente, valiosas contribuições e sugestões para o aprimoramento dos textos originais publicados. Especial atenção foi dada às sugestões apresentadas pelos usuários do SUS que, sempre que tecnicamente corretas e feitas com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes e facilitar seu acesso aos medicamentos, foram aceitas pelo Ministério e incorporadas ao texto final.

Concluído o período da Consulta Pública, estabeleceu-se, na Secretaria de Assistência à Saúde, um processo de reedição dos textos. Avaliadas as sugestões apresentadas, descartadas aquelas sem adequada fundamentação científica e, algumas vezes, as apresentadas com uma perspectiva puramente comercial, as contribuições fundamentadas na literatura científica foram incorporadas ao texto final do Protocolo que, finalmente, foi publicado sob forma de Portaria da Secretaria de Assistência à Saúde no Diário Oficial da União.

Além disso, à Secretaria de Assistência à Saúde coube a importante tarefa de avaliação do impacto financeiro de cada decisão sobre a nova tecnologia acrescentada aos processos de diagnóstico e tratamento gerados pelos Protocolos. Dadas as históricas dificuldades brasileiras oriundas da falta, em algumas áreas, absoluta de informações epidemiológicas como prevalência de algumas doenças, freqüência de utilização dos serviços de saúde, custos dos serviços prestados, impacto real dos tratamentos na saúde dos usuários, medidas de qualidade de vida, entre outras, esta tomada de decisão pelas autoridades tornou-se muito mais difícil. Assim, a equipe de trabalho preocupou-se, também, com a criação de uma assessoria de custo-efetividade. Para alguns Protocolos, foi possível propor uma avaliação de custo-efetividade com dados nacionais; para outros baseamo-nos em literatura internacional e os cálculos gerados foram usados como estimativa. Para outros, ainda, propusemos iniciativas e projetos de estudos futuros que incluam avaliação de custo-efetividade. Os médicos da equipe técnica realizaram todas as versões das diretrizes de tratamento e, a partir destes textos, foram construídos os fluxogramas de tratamento. Os profissionais farmacêuticos, com base nas diretrizes, elaboraram os fluxogramas de dispensação, as fichas farmacoterapêuticas e os guias de orientação aos pacientes. Os termos de consentimento informado foram realizados em conjunto pela equipe de médicos e farmacêuticos.

O livro que ora é publicado e colocado à disposição dos médicos, dos farmacêuticos, dos gestores do SUS, dos responsáveis pela prescrição e dispensação de medicamentos, dos usuários e de toda a sociedade brasileira, é fruto e coroamento deste intenso trabalho desenvolvido ao longo dos últimos três anos. Cada capítulo é o produto final do que chamamos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O texto, devidamente adaptado para este tipo de publicação, reflete fielmente o conteúdo das Portarias da Secretaria de Assistência à Saúde que os aprovaram.

Os Protocolos e Diretrizes Terapêuticas ora publicados devem acompanhar a evolução do conhecimento técnico e científico e ser, de maneira contínua, atualizados. Fica, assim, o desafio à equipe do Ministério da Saúde que deverá ser capaz de produzir, periodicamente, a atualização



destes Protocolos e de dar respaldo político e técnico às questões dirigidas à SAS/MS pela comunidade científica ou pelos usuários.

A disseminação deste livro e sua utilização hão de se fazer em todo território nacional. O pleno engajamento dos médicos prescritores e a adequada estruturação e treinamento das equipes das Assessorias Farmacêuticas das Secretarias Estaduais, caracterizando a necessidade de contínuo aprendizado e treinamento, são imprescindíveis para que se produzam os esperados efeitos benéficos para a população brasileira.

Estrutura e Montagem dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Equipe Técnica

Os protocolos foram estruturados em seis módulos interrelacionados abordando aspectos médicos, farmacêuticos e de gerenciamento. Cada módulo segue uma padronização de formato que é contemplada a seguir.

MÓDULO 1 - DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Nesta seção, são delineadas as linhas gerais de diagnóstico e tratamento da doença, que, na forma de texto, são subdivididos em itens abaixo relacionados. Após um período de Consulta Pública, esta seção, juntamente com o Termo de Consentimento Informado, foi publicada no Diário Oficial da União, sob a forma de Portaria da SAS. Pequenas diferenças entre a Portaria publicada e o texto deste livro são apenas estruturais, para uma padronização do formato: o conteúdo é sempre preservado.

Os itens básicos dos protocolos com seus subitens estão apresentados abaixo. Alguma variação entre os protocolos decorre das particularidades de cada um.



1. INTRODUÇÃO

Corresponde à conceituação da situação clínica a ser tratada, com uma revisão de sua definição, epidemiologia, diagnóstico, potenciais complicações e morbi-mortalidade associada à doença, além dos benefícios esperados com o tratamento.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

Classificação segundo a CID 10 da situação clínica.

3. DIAGNÓSTICO

Apresenta os critérios diagnósticos para a situação clínica, subdivididos em diagnóstico clínico e laboratorial quando necessário.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Correspondem aos critérios a serem preenchidos pelos pacientes para serem incluídos no protocolo de tratamento. Podem ser apenas clínicos ou incluir exames laboratoriais. A subdivisão em itens pode ocorrer de acordo com a necessidade.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Correspondem aos critérios que contra-indicam a participação do paciente no protocolo de tratamento. Em geral são contra-indicações relacionadas ao medicamento ou a situações clínicas peculiares.

6. CASOS ESPECIAIS

Compreendem situações a respeito do tratamento ou da doença em que a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico prescritor e nas quais um comitê de especialistas nomeados pelo Gestor Estadual poderá ou não ser consultado para a decisão final.

7. COMITÊ TÉCNICO/CENTRO DE REFERÊNCIA

Presente em alguns protocolos nos quais se julga necessária a avaliação dos pacientes em um Centro de Referência, por motivos de subjetividade de diagnóstico ou de complexidade do tratamento.

8. TRATAMENTO

Indicação das opções de tratamento e discussão das evidências que as embasam. Apresenta-se dividido em subitens.

8.1. Fármacos

Descrição das apresentações disponíveis dos medicamentos e, em alguns casos, discussão das particularidades dos mesmos. Em geral, havendo mais de uma opção terapêutica, estas são colocadas em ordem crescente de prioridades seguida de ordem alfabética.

8.2. Esquema de administração

São apresentadas as doses dos medicamentos, com as respectivas vias de administração e cuidados especiais, quando pertinentes.

8.3. Tempo de tratamento – critérios de interrupção

Definição do tempo de tratamento assim como dos critérios de interrupção do mesmo.

8.4. Benefícios esperados

Relato, de forma objetiva, dos desfechos esperados com o tratamento.

9. MONITORIZAÇÃO

Descrição de quando e como monitorizar a resposta ao tratamento. Efeitos adversos e contra-indicações significativas que possam orientar uma mudança de opção terapêutica são também relatados.

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

Refere a necessidade de preenchimento do Termo de Consentimento Informado, integrante do Protocolo.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referências utilizadas para a elaboração do Protocolo Clínico e da definição das condutas.

MÓDULO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

O Termo de Consentimento Informado (TCI) tem por objetivo o comprometimento do paciente (ou seu responsável legal) e de seu médico com o tratamento. Deve ser assinado por ambos após ter sido lido pelo paciente e/ou seu responsável legal e esclarecidas todas as dúvidas com o médico. Este responsabiliza-se pelo esclarecimento das informações relativas a benefícios e potenciais riscos, e o paciente explicita sua compreensão e concordância com o tratamento.

Para facilitar o entendimento por parte do paciente e/ou de seus cuidadores, o texto é escrito em linguagem clara e 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 que entrega o TCI fica responsável por tais esclarecimentos.

São citados como possíveis efeitos adversos aqueles com maior incidência, descritos pelo fabricante ou pela literatura internacional. Efeitos raros são referidos apenas quando apresentam grande relevância clínica.

Os TCIs podem se referir a um único medicamento ou a um conjunto deles, a serem ou não empregados simultaneamente no protocolo em questão. Nos TCIs 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 da lista de “Medicamentos Excepcionais”, apresentando dispensação através de outros Programas de Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. Tais medicamentos não são incluídos nos TCIs.

ser encaminhado para a abertura do processo o **Termo de Consentimento Informado** do medicamento solicitado, devidamente preenchido e assinado pelo médico assistente e pelo paciente ou seu responsável legal.

- **Entrevista inicial do paciente com o farmacêutico**

Ocorre no momento da entrega da documentação necessária para abertura do processo. Esta atividade deve ser desenvolvida pelo profissional farmacêutico, que deve utilizar a **Ficha Farmacoterapêutica** integrante de cada Protocolo.

O farmacêutico deve investigar possíveis interações medicamentosas, alergias a medicamentos e hábitos de vida. Os dados coletados devem servir para a etapa de **orientação ao paciente** e repasse de informações relevantes ao médico especialista do Centro de Referência, quando for o caso.

- **Encaminhamento ao Centro de Referência**

Refere-se o Centro de Referência ao qual o paciente deverá ser encaminhado para avaliação clínica por especialistas. O Centro de Referência deve informar à unidade de dispensação se o processo foi deferido ou indeferido. Este item não é obrigatório para todos os Protocolos.Utilizando-se a Central de Regulação, quando houver, o agendamento de consultas deverá ser feito através da unidade de dispensação. Caso o paciente seja proveniente do Centro de Referência o fluxograma deve pular a etapa de encaminhamento ao mesmo. Neste caso, a avaliação do processo deve ser feita por peritos (médico e/ou farmacêutico) da própria unidade de dispensação.

- **Avaliação do processo**

Nos Protocolos onde não estão preconizados Centros de Referência, a avaliação do processo deve ser feita por peritos (médico e/ou farmacêutico) da própria unidade de dispensação.

- **Processo deferido?**

Sendo o processo aprovado, o farmacêutico deve proceder à **orientação ao paciente**. A periodicidade da dispensação é estabelecida no quadro a seguir do fluxograma. Caso seja indeferido, o motivo deve ser explicado ao paciente.

- **Orientação ao paciente**

Com base nas informações coletadas na **entrevista inicial do paciente**, o farmacêutico deve avaliar e elaborar uma estratégia que melhor represente as necessidades para orientação do paciente e registrar a conduta em **Ficha de Registro do Plano de Ação** (anexo 1). O farmacêutico deve informá-lo oralmente sobre o uso correto do medicamento dispensado e entregar-lhe o respectivo Guia de Orientação ao Paciente integrante de cada Protocolo.

- **Entrevista de monitorização com o paciente**

Atividade a ser desenvolvida pelo profissional farmacêutico, que deve voltar a utilizar a **Ficha Farmacoterapêutica**.

A cada dispensação o farmacêutico deve solicitar, avaliar e registrar os exames laboratoriais, bem como detectar e registrar a ocorrência de problemas relacionados aos medicamentos (PRMs). Em caso de alteração significativa dos exames laboratoriais ou suspeita de reações adversas, o paciente deve ser encaminhado ao médico assistente e, como regra geral, o medicamento deve ser dispensado. Em casos em que o farmacêutico avalie os efeitos como potencialmente graves, ele poderá suspender a dispensação até a avaliação pelo médico assistente. Na ocorrência de PRMs, a próxima dispensação só poderá ser efetuada mediante nova receita médica e parecer favorável do médico assistente à continuação do tratamento. O farmacêutico deve manifestar seu parecer através de carta ao médico assistente (anexo 2), entregue ao paciente, ou entrar em contato diretamente por telefone.

- **Reavaliação pelo Centro de Referência**

Apresenta a periodicidade necessária para reavaliação clínica dos pacientes no Centro de Referência. O agendamento de consulta deve ser feito através da unidade de dispensação. Este item não é obrigatório para todos os Protocolos.

A concordância e a assinatura do TCI constituem condição indispensável para a dispensação do medicamento.

MÓDULOS 3 E 4 - FLUXOGRAMAS

O Protocolo inclui fluxogramas de tratamento e de dispensação.

Os fluxogramas de tratamento representam graficamente o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, apontando os principais passos no manejo dos pacientes. Os fluxogramas de dispensação apresentam as etapas a serem seguidas pelos farmacêuticos dispensadores desde o momento em que o paciente solicita o medicamento até sua entrega.

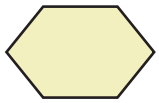
Os fluxogramas adotam a seguinte padronização:



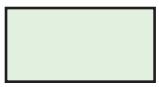
Critérios de inclusão e situações. Tons mais escuros indicam necessidade de maior atenção (por gravidade ou situações especiais).



Critérios de exclusão



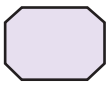
Introduz uma pergunta a ser respondida quando o fluxograma apresenta mais de um caminho a seguir.



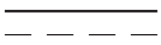
Conduta: utilizado para especificar uma ação a ser seguida; a cor verde indica um caminho aberto ou mais freqüentemente recomendado.



Conduta: utilizado para especificar uma ação a ser seguida; a cor vermelha indica a necessidade de atenção especial e/ou cautela.



Explicação: utilizada para detalhar e/ou explicar questões ou condutas.



A linha cheia indica o caminho a ser seguido; a tracejada conecta com uma caixa explicativa.

A estrutura dos fluxogramas de tratamento varia uma vez que as situações clínicas são muito diversas. Os fluxogramas de dispensação, entretanto, apresentam uma estrutura geral comum. Alguns aspectos previamente estabelecidos podem facilitar a compreensão dos fluxogramas de dispensação e são abaixo discutidos.

- **Possui formulário de SME corretamente preenchido?**

O farmacêutico deve averiguar os critérios de inclusão e exclusão, de acordo com o Protocolo Clínico de cada doença, além de conferir os itens pertinentes do formulário de Solicitação de Medicamentos Excepcionais (SME).

- **Dose(s) prescrita(s) está(ão) de acordo com o estabelecido na Diretriz Terapêutica?**

O farmacêutico deve averiguar se a(s) dose(s) prescrita(s) está(ão) em conformidade com o estabelecido na Diretriz Terapêutica.

- **Exames obrigatórios para a abertura do processo**

Informa a respeito dos exames necessários para o encaminhamento do pedido do medicamento. Este item não é obrigatório para todos os Protocolos. Além dos exames obrigatórios, deve

- **Os exames laboratoriais mostraram alterações significativas ou o paciente apresentou sintomas que indiquem reações adversas?**

Esta pergunta é direcionada à investigação da ocorrência de PRMs. Orientação sumária para investigação encontra-se na **Ficha Farmacoterapêutica**.

- **Exames necessários para as dispensações/monitorização**

Informa a respeito dos exames que devem ser apresentados a cada dispensação. Este item não é obrigatório para todos os Protocolos.

MÓDULO 5 - FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

Para cada protocolo é apresentada uma **Ficha Farmacoterapêutica**, caracterizada por um roteiro de perguntas que tem o intuito de servir como instrumento para o controle efetivo do tratamento estabelecido, promovendo o acompanhamento dos pacientes relativo a reações adversas, interações medicamentosas, contra-indicações, entre outros. O farmacêutico tem liberdade para incorporar outras perguntas pertinentes. Além disso, a Ficha Farmacoterapêutica tem como propósito servir de instrumento de acompanhamento dos desfechos de saúde da população brasileira.

Como regra, a Ficha Farmacoterapêutica é concebida para 1 ano de acompanhamento e consta dos quatro itens abaixo.

1. DADOS DO PACIENTE: apresenta dados de identificação do paciente.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA: o farmacêutico deve entrevistar o paciente de maneira a obter respostas para os questionamentos presentes neste item. São apresentadas perguntas de cunho geral (outras doenças diagnosticadas, uso de outros medicamentos, história de reações alérgicas, uso de bebidas alcóolicas) 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: deve proporcionar acompanhamento do paciente e registro dos exames laboratoriais. Apresenta perguntas que orientam o farmacêutico a avaliar o paciente quanto aos exames laboratoriais e ocorrência de reações adversas. As principais reações adversas já relatadas para o medicamento são listadas. Em caso de suspeita de uma reação, o farmacêutico deve encaminhar o paciente ao médico assistente e, posteriormente, quando pertinente, notificar ao **Programa de Farmacovigilância** da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

4. 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 consta se há necessidade de que a próxima dispensação seja feita mediante parecer médico.

MÓDULO 6 - GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

O **Guia de Orientação ao Paciente** constitui-se de material informativo com as principais orientações sobre o medicamento a ser dispensado. O farmacêutico deve dispor deste material que, além de lhe servir como roteiro para orientação oral, será entregue ao paciente, complementando o processo educativo do mesmo.

A linguagem utilizada está voltada para o entendimento do paciente; na medida do possível, não foram empregados jargões médicos ou vocabulário rebuscado.

Como regra, o elenco de medicamentos da **Diretriz Terapêutica** encontra-se em um único **Guia de Orientação ao Paciente**, no qual os medicamentos que o paciente utiliza devem ser assinalados, quando pertinente.



Anexo 1

Ficha de Registro do Plano de Ação

Nome do Paciente: _____

Diagnóstico principal: _____

Médico assistente: _____

Farmacêutico responsável: _____

Medicamentos: _____

Data: _____

Plano de Ação:

Data: _____

Plano de Ação:

Data: _____

Plano de Ação:

Data: _____

Plano de Ação:

Data: _____

Plano de Ação:



Anexo 2

Cartas-Modelo

Carta Farmacêutico/Médico

Data: ___/___/____

Prezado Dr.(a) _____

Em virtude do trabalho de acompanhamento farmacoterapêutico e de farmacovigilância que vem sendo realizado nas unidades de dispensação do SUS, estamos encaminhando seu paciente _____(nome do paciente), em uso do(s) medicamentos(s)_____ para:

☐ avaliação sobre as seguintes manifestações clínicas apresentadas:

_____

_____

☐ avaliação das alterações nos seguintes 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 Médico/Farmacêutico

Data: ___/___/____

Prezado Farmacêutico _____

As manifestações clínicas e/ou as alterações dos exames laboratoriais acima descritas foram por mim avaliadas.

A reação apresentada parece ser:

☐ provável

☐ improvável

Conduta:

☐ Autorizo a continuidade do tratamento

☐ Não autorizo a continuidade do tratamento

Atenciosamente,

_____

Assinatura e carimbo do médico assistente

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Acne

Isotretinoína

Portaria SAS/MS nº 389, de 19 de setembro de 2001.



1. INTRODUÇÃO:

A acne vulgar ou juvenil é uma das dermatoses mais freqüentes. Seu tratamento justifica-se pela possibilidade de evitar tanto lesões cutâneas permanentes quanto o aparecimento ou agravamento de transtornos psicológicos, oriundos do abalo à auto-estima ocasionado pelas lesões, que freqüentemente acometem face e tronco[1-3]. É uma doença originada por queratinização anômala do infundíbulo folicular associada à hipersecreção sebácea. Com a retenção sebácea, há proliferação de bactérias e formação de processo inflamatório que dá origem às lesões[4]. É classificada como não–inflamatória e inflamatória e subdividida em graus[1].

- **Acne não-inflamatória:** Acne comedônica (grau I)
- **Acne inflamatória:** Papulopustulosa (grau II)
  Nodulocística (grau III)
  Conglobata (grau IV)
  Fulminante (grau V)

A isotretinoína é um análogo sintético da vitamina A. Seu exato mecanismo de ação não é conhecido. Sabe-se que diminui o tamanho das células das glândulas sebáceas, aumenta a separação das células foliculares pilossebáceas e diminui a produção de sebo. Afeta o processo de queratinização, diminui o número de precursores da queratina, torna os desmossomos menores e menos desenvolvidos; o estrato córneo se torna menos organizado e mais fino pela perda de camadas superficiais[5]. Por esses efeitos, reduz significativamente o crescimento do *Propionibacterium acne* nas lesões[6].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- L 70.0 Acne vulgar
- L 70.1 Acne conglobata
- L70.8 Outras formas de acne

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devido ao grande 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 àqueles pacientes em que se espera ótima adesão aos cuidados necessários durante o tratamento[6-7].

Para segurança dos pacientes e melhor controle do Gestor Estadual do SUS, este deverá indicar Centros de Referência aos quais será limitada a prescrição e o acompanhamento do uso da isotretinoína, em conformidade com o presente Protocolo.

Para ser incluído neste protocolo de tratamento o paciente deverá apresentar pelo menos um dos itens abaixo e necessariamente o quarto:

Equipe Técnica: Sandro Cadaval Gonçalves, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Gerson Penna
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

- acne nodulocística (grau III);
- acne conglobata (grau IV);
- outras formas de acne grave;
- ausência de resposta satisfatória ao tratamento convencional, incluindo antibióticos sistêmicos administrados por um período de pelo menos 2 (dois) meses.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Gestação;
- Amamentação;
- Hipersensibilidade à isotretinoína ou parabenos (conservante na formulação);
- Insuficiência hepática;
- Crianças com idade inferior a 15 anos. Esses casos, quando requererem tratamento, só poderão ser atendidos em Serviços de Referência;
- Alterações no metabolismo das gorduras, expressas pelo nível sérico de triglicerídeos acima de 500 mg/dl ou nível sérico de colesterol acima de 300 mg/dl [8-13];
- Ausência de condições de compreender e executar as orientações médicas.

5. CASOS ESPECIAIS

5.1. Gravidez

Em mulheres com possibilidade de gravidez, o uso é contra-indicado, exceto se todas as condições abaixo forem satisfeitas[7]:

- apresentar lesões císticas severas, refratárias 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 riscos de possíveis falhas dos métodos contraceptivos utilizados;
- ter teste sorológico negativo para gravidez nas duas semanas anteriores ao início da terapia;
- 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 dois métodos anticoncepcionais desde um mês antes do tratamento até um mês após seu final.

5.2. Outras Situações Especiais

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

- Sistema nervoso central: fadiga, cefaléia, pseudotumor cerebral (hipertensão intracraniana), alterações visuais e depressão;
- Pele e mucosas: ressecamento de pele e mucosas (xerose, conjuntivite, queilite, uretrite) e fotossensibilidade;
- Fígado: elevação de enzimas hepáticas e hepatite medicamentosa;
- Trato gastrointestinal: boca seca, náuseas, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal e sangramento intestinal;
- Trato geniturinário: proteinúria, hematúria e perda de 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;
- Sistema endocrinológico: alterações no metabolismo lipídico, expressas por triglicerídeos séricos acima de 200 mg/dl e nível sérico de colesterol acima de 250 mg/dl, devendo ser seguidos, do ponto de vista clínico e laboratorial, com avaliações a cada três meses. Os pacientes excluídos por apresentarem alterações no metabolismo dos lipídios poderão ser incluídos neste Protocolo após correção da dislipidemia por tratamento específico.
- 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 dissulfiran, com náuseas, cefaléia, hipotensão e síncope).

6. TRATAMENTO

6.1. Fármaco

Isotretinoína: cápsulas de 10 mg e 20 mg.

6.2. Esquema de Administração

A dose varia de 0,5 a 2 mg/kg/dia, em uma ou duas tomadas diárias, ingerida(s) com os alimentos durante a refeição, por 20 a 40 semanas. Dose preconizada: 0,5 a 1,0 mg/kg/dia (dose total cumulativa de 120 a 150 mg/kg)[6,7].

Pacientes com lesões muito avançadas ou preponderantemente no tronco podem receber doses de até 2 mg/kg/dia.

A dose pode ser ajustada conforme a resposta clínica e a ocorrência de efeitos adversos.

Um segundo período de tratamento pode ser iniciado dois meses após a interrupção do anterior se as lesões persistirem ou houver recorrência de lesões severas.

7. MONITORIZAÇÃO

A resposta terapêutica esperada é a redução do número e da gravidade das lesões, em graus variáveis de intensidade, que na grande maioria dos casos chegam à remissão completa.

Dosar antes do início do tratamento: enzimas hepáticas (AST, ALT), colesterol total, triglicerídios, glicemia, hemograma, plaquetas e tempo de protrombina (TP).

Repetir após 30 dias e a cada 3 meses de tratamento: triglicerídios e enzimas hepáticas.

Realizar inspeção oftalmológica antes do tratamento e vigiar o aparecimento de alterações visuais.

A secura dos lábios e das mucosas dos olhos pode ser prevenida e tratada com o uso de umectantes labiais e colírios apropriados.

Não doar sangue até 1 mês após o término do tratamento.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sampaio S, Rivitti EA. Dermatologia 2ª ed, São Paulo, Artes Médicas 2000: 291-300.
2. Minelli L, Neme LC. Acne Vulgar – Como diagnosticar e tratar. Edição Especial. Rev Bras Med., 1997; 54.
3. Layton AM, Seukeran D, Cunliffe WJ. Scarred for life? Dermatology 1997; 195:15-21.
4. Orfanos C, Zouboulis C, Almond-roesler B, Geilen C. Current use and future potential role of retinoids in Dermatology. Drugs 1997; 53:358-88.
5. Gollnick HM, Zouboulis CC, Akamatsu H, Kurokawa I, Schulte A. Pathogenesis and pathogenesis related treatment of acne. J Dermatol 1991; 18:489-99.
6. USP DI 2000 – Information for Health Care Proffessional. 20ª ed. Englewood. Micromedex Inc. 2000. v.1
7. Drug Facts and Comparisons 2000. 54ª ed. St.Louis. Facts and Comparisons, 2000.
8. Giannini SD. Aterosclerose e Dislipidemias: Clínica e terapêutica: fundamentos práticos. Editora BG 1998;6:27.e 4:16.
9. Executive summary of the third report of national cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and reatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001; 285:2486-97.
10. Marsden JR. Lipid metabolism and retinoid therapy. Pharmac Ther 1989; 40:55-65.
11. Marsden JR. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. Br J Dermatol, 1986; 114:401-7.
12. 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-colesterol. Int J Dermatol 1997; 36:859-62.
13. McCarter TL Chen YK. Marked hyperlipidaemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. The American Journal of Gastroenterology 1992; 87:1855-58.

Ficha Farmacoterapêutica
Acne - Isotretinoína

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Diagnóstico clínico: (coletar esta informação na SME)
- ☐ comedônica (grau I)
- ☐ papulopustulosa (grau II)
- ☐ nodulocística (grau III) ➔ indicação de tratamento; critério de inclusão
- ☐ conglobata (grau IV) ➔ indicação de tratamento; critério de inclusão
- ☐ fulminante (grau V) ➔ indicação de tratamento; critério de inclusão

2.2. Para mulheres sexualmente ativas:
a) Teste de gravidez (b-HCG):
- ☐ negativo
- ☐ positivo ➔ NÃO DISPENSAR

b) Faz uso de métodos anticoncepcionais?
- ☐ sim ➔ Quais? _____
- ☐ não ➔ NÃO DISPENSAR temporariamente e encaminhar ao atendimento ginecológico

2.3. Primeira vez que faz tratamento da acne?
- ☐ sim ➔ NÃO DISPENSAR e encaminhar ao médico assistente
- ☐ não ➔ Quais os medicamentos já utilizados? _____

_____

2.4. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?
- ☐ hipercolesterolemia ➔ colesterol acima de 300 mg/dl: encaminhar ao médico para tratamento prévio da dislipidemia
- ☐ hipertrigliceridemia ➔ triglicerídios acima de 500 mg/dl: encaminhar ao médico para tratamento prévio da dislipidemia
- ☐ insuficiência hepática ➔ critério de exclusão
- ☐ outras _____

2.5. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Obs.: Há risco de interações com tetraciclinas (minocilina) e carbamazepina

2.6. Faz uso de vitaminas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?
Obs.: Desaconselhar o uso da vitamina A durante o tratamento: potencialização dos efeitos tóxicos da isotretinoína

2.7. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.8. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim ➔ Com que freqüência?
Obs.: Desaconselhar o uso durante tratamento; efeito semelhante a do dissulfiram.

2.9. Usa lentes de contato? ☐ não ☐ sim
Obs.: Desaconselhar o uso durante o tratamento: possível ressecamento de mucosas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames iniciais

Hemoglobina	VCM	Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos	Plaquetas	Protrombina	Glicemia	Colesterol total

Exames periódicos

Exames	Inicial	1° mês	4° mês	7° mês	10° mês
Data					
AST					
ALT					
Triglicerídeos					

Obs.: Todos os exames iniciais devem estar dentro dos valores normais

3.1. Apresentou valores alterados?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas ?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas: 1) secura da boca, 2) secura do nariz, 3) secura dos olhos, 4) sangramento nasal, 5) descamação, 6) queda de cabelo, 7) dor muscular, 8) dor articular, 9) diminuição da adaptação claro-escuro, 10) distúrbios visuais, 11) fotofobia, 12) dor de cabeça, 13) depressão, 14) outras

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

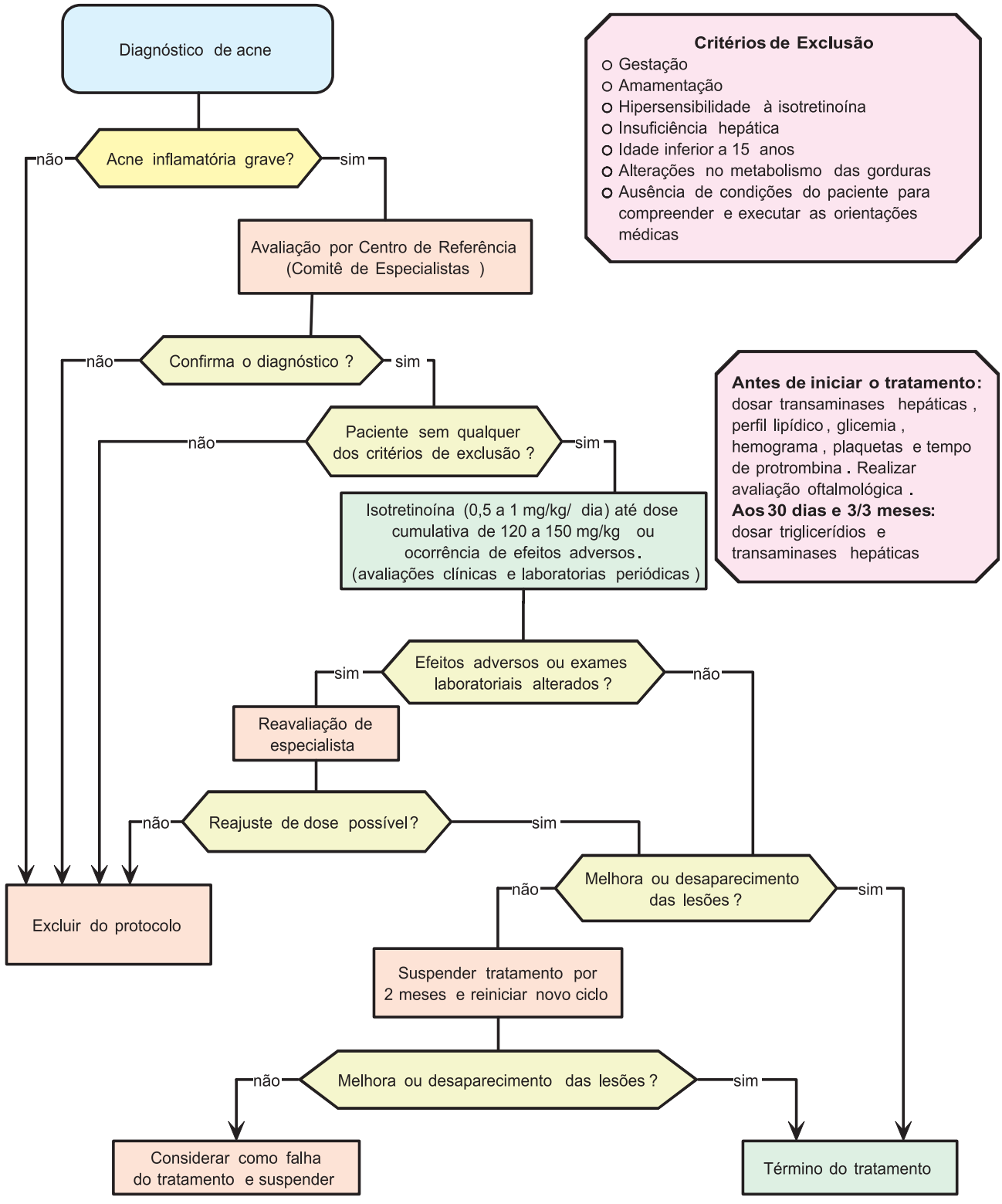
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

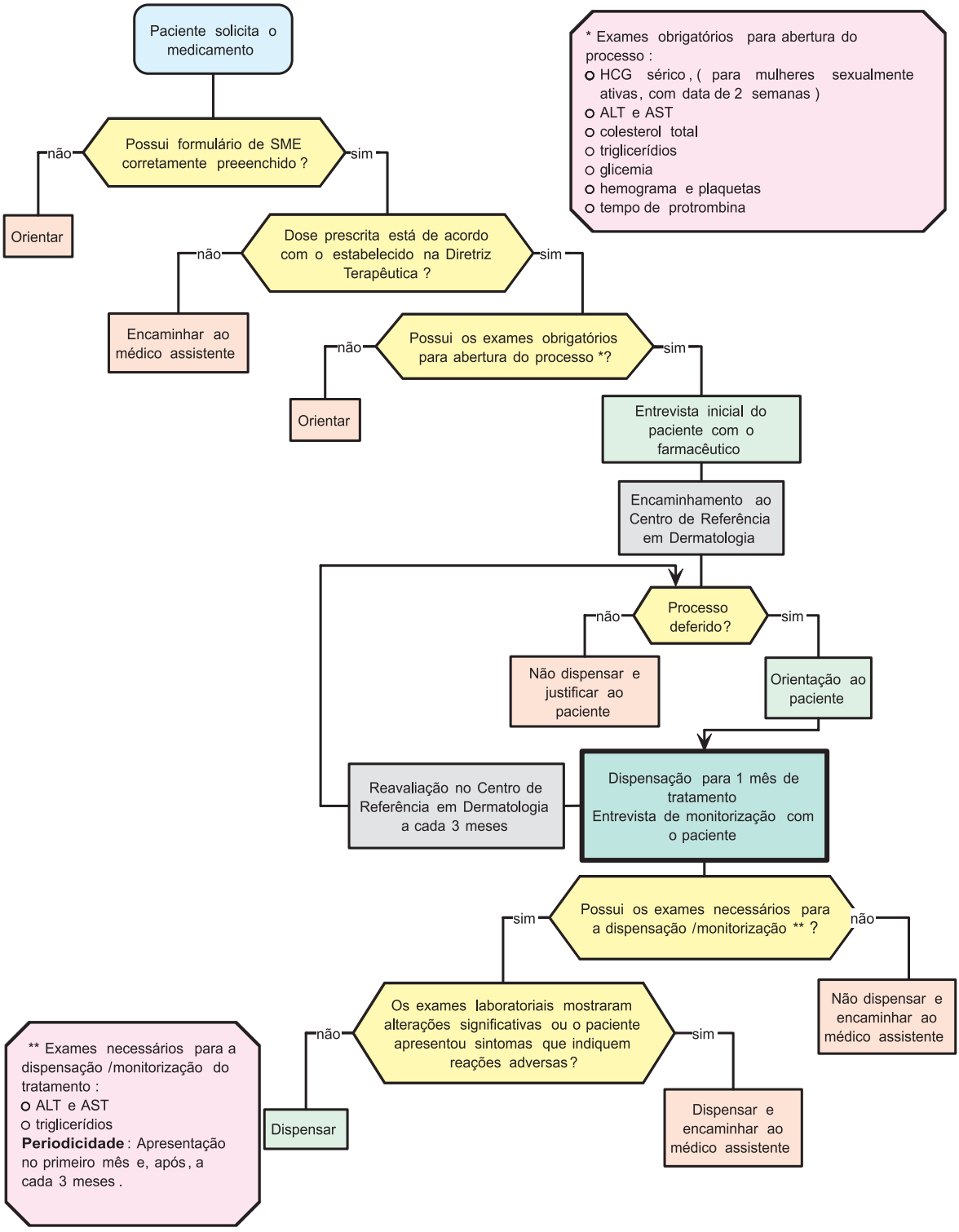
Observações:



Fluxograma de Tratamento da Acne
Isotretinoína



Fluxograma de Dispensação de Isotretinoína
Acne



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 CHANCES DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DA **ACNE**.

1. PARA MULHERES: USAR 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 você tomar todo o cuidado para não engravidar. Utilize, de preferência, mais de um método contraceptivo.**
- Gravidez deve ser evitada até 1 mês após ter terminado o tratamento, pois você ainda terá a medicação no seu organismo.
- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure seu médico **imediatamente**.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

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

3. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas inteiras (sem mastigar ou triturar), durante as refeições; isto garante uma melhor ação do medicamento.
- Tome o número exato de cápsulas prescrito pelo seu médico e procure tomar sempre no horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima tomada, aguarde e tome somente a quantidade do próximo horário. **Não tome a dose dobrada.**

4. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- No início do tratamento, em algumas pessoas, ocorre um aumento da acne, mas que logo em seguida leva à melhora. Não desista de tomar o medicamento e procure seu médico.
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que devem diminuir no decorrer do uso.
- As principais reações são secura da boca, nariz e olhos, dores no corpo, dor de cabeça, sangramento do nariz, conjuntivite, distúrbios de visão, aumento do colesterol e de triglicerídios no sangue.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento, comunique ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e 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.
- Evite o uso de polivitamínicos contendo vitamina A, pois pode ocorrer um aumento dos efeitos tóxicos da medicação.

6. USO DE PROTETOR SOLAR

- Durante o tratamento use de cremes que contenham “fator de proteção solar” (FPS) de no mínimo 15, pois o sol pode provocar o aparecimento de reações na pele.
- Evite exposição ao sol entre as 10 e 15 horas.

7. 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.

8. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcóolicas durante o tratamento.
- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, pois pode haver problemas de visão neste período.
- Procure fazer uma revisão com seu dentista durante o tratamento, pois é possível a ocorrência de problemas devido ao ressecamento da boca que o medicamento pode trazer.
- Não indique ou forneça este medicamento para qualquer outra pessoa. O uso deste medicamento deve ser acompanhado por um médico.

9. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
  - exames de laboratório: **transaminases séricas (ALT e AST) e triglicerídios**. Serão exigidos ao final do 1° mês e, após, de 3 em 3 meses.

10. EM CASO DE DÚVIDAS

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

11. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Termo de Consentimento Informado
Isotretinoína

Eu,_____, (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **isotretinoína** para o tratamento de **acne**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Estou ciente de que isotretinoína está indicada somente nos casos mais graves de acne (nodulocística ou conglobata) ou de acnes que não melhoram com outros tratamentos, inclusive com antibióticos orais.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- redução no tamanho, gravidade e número das lesões, podendo as mesmas desaparecer em 80% a 90% dos casos;
- possibilidade (cerca de 60%) de as lesões não mais retornarem após o término do tratamento.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- o medicamento tem altíssimo risco de causar defeitos congênitos graves no corpo do bebê se for utilizado pela mãe durante a gravidez. Já nasceram mais de 250 bebês com graves deformações na face, orelhas, coração ou sistema nervoso devido ao uso destas substâncias. Este risco persiste por até um mês após ter parado de usá-lo.
- podem ocorrem os seguintes efeitos colaterais: cansaço, dor de cabeça, aumento da pressão intracraniana, neurite óptica, alterações visuais, depressão, ressecamento de pele e mucosas, reações alérgicas pela exposição à luz, hepatite medicamentosa, náuseas, vômitos, dor abdominal, doença inflamatória intestinal, sangue e proteínas na urina, dor nas articulações e nos músculos, hiperostose, conjuntivite, opacidade corneana, aumento da sensibilidade à luz, intolerância a lentes de contato, diminuição da visão noturna, anemia, leucopenia, trombocitopenia ou trombocitose, aumento de triglicerídios, diminuição do colesterol HDL e aumento de glicose no sangue;

Mulheres em idade fértil devem se comprometer a adotar todas as medidas contidas neste documento, incluindo cuidados a serem tomados antes, durante e após o término do tratamento e declara que:

- realizei teste de gravidez de alta sensibilidade (que detecta a gravidez desde o primeiro dia de atraso menstrual). Data do teste: _____ Resultado: _____(anexar cópia do exame);
- fui orientada a aguardar o início da próxima menstruação para começar o tratamento no segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual;
- fui orientada a utilizar método anticoncepcional altamente eficaz. Método em uso: _____ Data de início: _____;
- fui orientada a comunicar ao médico a ocorrência de qualquer reação adversa, problema ou dúvida quanto ao método anticoncepcional;
- caso venha a engravidar, comprometo-me a parar imediatamente o tratamento e comunicar ao médico.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		

_____

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico Responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:

_____ _____

Assinatura e carimbo do médico | Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Acromegalia

Octreotida, Lanreotida, Bromocriptina e Cabergolina

Portaria SAS/MS nº 471, de 23 de julho de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma desordem debilitante resultante da exposição, a longo prazo, a elevados níveis de hormônio do crescimento (GH). A incidência anual é de 3-4 casos/milhão, com prevalência de 40-90 casos/milhão. A idade média do diagnóstico é 40 a 45 anos. O risco relativo de mortalidade, em relação à população normal, é 2 a 3, sendo as principais causas de mortalidade complicações cardiovasculares e respiratórias. Tal risco é revertido com o tratamento. A principal causa da hipersecreção de GH é adenoma benigno de pituitária; no momento do diagnóstico, cerca de 75% dos pacientes apresenta macroadenomas. Outras causas muito mais raras são produção excessiva de hormônio liberador de hormônio de crescimento (GHRH) por tumor hipotalâmico e secreção ectópica de GHRH ou de GH por tumores neuroendócrinos. As manifestações clínicas são decorrentes de efeito direto do GH e também mediadas por fator de crescimento tipo insulina 1 (IGF-1) e, ocasionalmente, pela própria massa tumoral[1-4].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

E22.0 Acromegalia e gigantismo hipofisário

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico clínico

Por ser a apresentação clínica insidiosa, o diagnóstico comumente é retardado de 4 a 12 anos desde o início da doença[1-5]. A característica clínica marcante é a desfiguração cosmética; alterações articulares, neuropatia e cardiopatia estão entre as principais manifestações sistêmicas. Os pacientes podem apresentar macrognatia, crescimento exagerado de mãos e pés, hipertrofia de tecidos moles. Outras características incluem cefaléia, hiperidrose, bócio, osteoartrite, síndrome do túnel do carpo, fadiga, distúrbios visuais, aumento do número de sinais cutâneos, hirsutismo, polipose colônica, macroglossia, apnéia do sono, sonolência, desordens reprodutivas (amenorréia, impotência, perda do libido), hipogonadismo e doenças cardiovasculares (insuficiência cardíaca, arritmias, hipertensão)[1-6]. Em pacientes no período puberal, pode ocorrer crescimento estatural exagerado, levando a um quadro de gigantismo. Sintomas relacionados à massa tumoral também podem ocorrer, uma vez que a maioria dos pacientes apresenta volumosos adenomas hipofisários.

3.2. Diagnóstico laboratorial

A dosagem normal de IGF-1 descarta o diagnóstico; estando elevada, deve ser realizada a dosagem de GH após sobrecarga de glicose (75g)[4]. A supressão dos níveis de GH (inferior a 1 ng/ml por radioimunoensaio convencional ou inferior a 0,3 ng/ml nos ensaios ultra-sensíveis) descarta o diagnóstico; caso contrário, o confirma. Após a confirmação



Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Mauro Antônio Czepielewski
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

diagnóstica, deve-se verificar a origem do aumento de secreção do GH: tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética da pituitária devem ser realizadas e, se for visualizada massa selar, confirma-se o diagnóstico de adenoma hipofisário. Raramente ocorre sela vazia. Se não forem observadas alterações selares, deve ser realizado exame de imagem do tórax e/ou abdômen em busca de fonte ectópica para a produção exagerada de GH (acromegalia extrapituitária)[1-6].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes de qualquer idade e sexo que preencherem os requisitos abaixo:

a) confirmação diagnóstica através de:
- dosagem de GH após sobrecarga de glicose e/ou dosagem de IGF-1;
- exame de imagem confirmando adenoma hipofisário.

b) refratariedade ao tratamento cirúrgico ou contra-indicação para o mesmo.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que apresentarem qualquer uma das condições abaixo:
- colelitíase sintomática (contra-indica a utilização de análogos da somatostatina);
- hipersensibilidade conhecida a qualquer uma das medicações ou a componentes de sua formulação.

6. CASOS ESPECIAIS

- Pacientes muito sintomáticos (cefaléia ou apnéia do sono, por exemplo) podem ser incluídos no protocolo enquanto aguardam a cirurgia.
- Portadores de tumores volumosos e/ou invasivos (graus III e IV na classificação de Hardy[7]) e com risco cirúrgico significativo devido a alterações clínicas secundárias a acromegalia podem se beneficiar do pré-tratamento com análogos da somatostatina por um período de semanas antes da cirurgia na tentativa de levar a uma redução da massa tumoral e/ou de uma estabilização clínica, embora os benefícios desta conduta pareçam ser apenas a curto prazo[8-13].

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a criação de centros de referência cadastrados pelo Gestor Estadual para avaliação diagnóstica e acompanhamento terapêutico por endocrinologistas, cuja avaliação periódica será considerada como indispensável para a dispensação dos medicamentos.

8. TRATAMENTO

Entre as opções farmacológicas disponíveis, os análogos da somatostatina apresentam maior eficácia, sendo considerados o tratamento de escolha. Alternativa com eficácia inferior a eles são os agonistas dopaminérgicos bromocriptina e cabergolina, que podem ser utilizados isolada ou conjuntamente com os primeiros, em casos de resistência[21]. A cabergolina apresenta menor incidência de efeitos adversos que a bromocriptina.

8.1. Fármacos e esquema de administração

a) octreotida: 0,1-0,25 mg, por via subcutânea, 3 vezes ao dia, até um máximo de 1,5 mg/dia[3,5,15,16]. Na preparação de liberação prolongada, iniciar com 20 mg, por via intramuscular, a cada 28 dias, aumentando a dosagem até o máximo de 40 mg/28 dias, dependendo da avaliação de GH/IGF-1. Os incrementos de dose devem ser realizados a cada 3 meses se os níveis de GH se mantiverem acima de 2,5 ng/ml[17,18] e se persistir a elevação de IGF-1. Tal dose pode ser reduzida para 10 mg a cada 28 dias de acordo com a resposta clínico-laboratorial. A administração da preparação liberação prolongada deve ser realizada por um profissional da saúde. As doses devem ser ajustadas de acordo com a função renal.

b) lanreotida: 30 mg, por via intramuscular, a cada 14 dias, podendo o intervalo entre as doses ser reduzida para 10 e posteriormente para 7 dias de acordo com a resposta terapêutica. Os incrementos de dose devem ser realizados a cada 3 meses se os níveis de GH mantiverem-se acima de 2,5 ng/ml e se a IGF-1 permanecer elevada[3,5,17-21].

c) bromocriptina: inicia-se com 2,5 mg/dia, com aumentos gradativos a cada 3-7 dias (dose usual de 20-30 mg/dia)[3-5,17,22,23].

d) cabergolina: inicia-se com 1 mg por semana, aumentando até 3,5 mg conforme a necessidade e a tolerância do paciente[18,24].

8.2. Tempo de Tratamento

O tratamento deve ser mantido até obtenção da cura da moléstia, definida como redução dos níveis de GH abaixo de 1 ng/ml após teste de tolerância à glicose. Ocorre cura em cerca de 80% dos pacientes com microadenomas e em menos de 50% dos com macroadenomas submetidos a cirurgia[4].

8.3. Radioterapia

Considerando que para os pacientes com a doença ativa após cirurgia não há perspectiva de cura com o tratamento farmacológico, pode ser indicada radioterapia sobre a hipófise associada ao tratamento farmacológico, embora hipopituitarismo e neoplasias possam advir[6,25-28].

9. MONITORIZAÇÃO

O benefício esperado com o tratamento é a normalização dos níveis de GH (níveis abaixo de 2,5 ng/ml por radioimunoensaio ou abaixo de 1 ng/ml por ensaios imunoradiométricos ou quimiluminescência) e de IGF-1[4,18], com conseqüente melhora da qualidade de vida[29] e dos sinais e sintomas[4,30]. Teste de supressão do GH e dosagem IGF-1 devem ser realizados mensalmente; não havendo resposta ao tratamento após 3 meses de dose máxima, quando utilizadas preparações de depósito, ou em 1 mês, quando adotada terapia subcutânea diária, este deve ser suspenso[5,15,18,31]. Havendo resposta, deve ser realizado acompanhamento a cada 4 meses com avaliação clínica e laboratorial.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S. Clinical manifestations of acromegaly. UpToDate 9.2 – OnLine Software.
2. Melmed S. Diagnosis of acromegaly. UpToDate 9.2 – Online Software.
3. Newman CB. Medical Therapy for Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28(1):171-91.
4. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement J Clin Endocrinol Metab 2000 85:526-29.
5. Melmed S, Jackson I, Kleinberg D, Klibanski A. Current Treatment Guidelines for Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2646-52.
6. Shimon I, Melmed S. Management of Pituitary Tumors. Ann Intern Med 1998;129:472-83.
7. Quabbe HJ, Plöckinger U. Somatotroph Adenomas. In Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Humana Press – Totowa, New Jersey. 2001 Chapter 17
8. Thapar K, Laws Jr ER. Pituitary Surgery. In Thapar K, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV. Diagnosis and Management of Pituitary Tumors. Humana Press – Totowa, New Jersey. 2001 Chapter 13
9. Stevenaert A, Beckers A. Presurgical octeotide treatment in acromegaly. Acta Endonocrinologica 1993;129(suppl 1):18-20.
10. Barkan AL, Lloyd RV, Chandler WF, Hatfield MK, Gebarski SS, Kelch RP, et al. Preoperative Treatment of Acromegaly with Long-Acting Somatostatin Analog SMS 201-995: Shrinkage of Invasive Pintuitary Macroadenomas and Improved Sugical Remission Rate. J Clin Endocrinol Metab 1988;67:1040-48.
11. Colao A, Ferone D, Cappabianca P, del Basso De Caro ML, Marzullo P, Monticelli A, et al. Effect of Octreotide Pretreatment on Surgical Outcome in Acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3308-14.
12. Plockinger U, Reichel M, Fett U, Saeger W, Quabbe HJ. Preoperative Octreotide Treatment of Growth Hormone Secreting and Clinically Nonfunctioning Pitutary Macroadenomas: Effect on Tumor Volume and Lack of Correlation with Immunohistochemistry and Somatostatin Receptor Scintigraphy. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:1416-23.
13. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct Postoperative and Follow-Up Results of Transphenoidal Sugery in 19 Acromegalic Patients Pretreated with Octreotide Compared to Those in Untreated Matched Controls. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3551-55.
14. Turner HE, Vadivale A, Keenan J, Wass JA. A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly. Clin Endocrinol 1999;51:275-80.
15. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide Treatment of Acromegaly. Ann Intern Med 1992;117:711-18.
16. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Drug Therapy-Octreotide. N Engl J Med 1996;334:246-54.
17. Hunter SJ, Shaw JA, Lee KO, Wood PJ, Atkinson AB, Bevan JS. Comparison of monthly intramuscular injections of Sandostatin LAR with multiple subcutaneous injections of octreotide in the treatment of acromegaly; effects on growth hormone and other markers of growth hormone secretion. Clin Endocrinol 1999;50:245-51.
18. Melmed S. Treatment of acromegaly. UpToDate 9.2 – Online Software.
19. Morange I, De Boisvilliers F, Chanson P, Lucas B, DeWailly D, Catus F, et al. Slow Release Lanreotide Treatment in Acromegaly Patients Previously Normalized by Octreotide. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:145-51.

20. Baldelli R, Colao A, Razzore P, Jaffrain-Rea ML, Marzullo P, Ciccarelli E, et al. Two-Year Follow-Up of Acromegalic Patients Treated with Slow Release Lanreotide (30mg). J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4099-03.
21. Razzore P, Colao A, Baldellli R, Gaia D, MarzulloT P, Ferreti E, et al. Comparison of six months therapy with octreotide versus lanreotide in acromegaly patients: a retrospective study. Clin Endocrinol 1999;51:159-64.
22. Lamberts SWJ, Zweens M, Verschoor L, Pozo DE. A Comparison among the Growth Hormone- Lowering Effects in Acromegaly of the Somatostatin Analog SMS 201-995, Bromocriptine, and the Combination of Both Drugs. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:1619.
23. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of Acromegaly With Dopamine Agonists. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21(3):713-35.
24. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, et al. Cabergoline in the Treatment of Acromegaly: A Study in 64 Patients. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:374-78.
25. Barrande G, Pittino-Lungo M, Coste J, Ponvert D, Bertagna X, Luton JP, Ferretti§ e, et al. Hormonal and Metabolic Effects of Radiotherapy in Acromegaly: Long-Term Results in 128 Patients Followed in a Single Center. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3779-85.
26. Brada M, Ford D, Ashley S, Bliss JM, Crowley S, Mason M, et al. Risk of second brain tumour after conservative sugery and radiotherapy for pintuitary adenoma. BMJ 1992;304:1343-6.
27. Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation Therapy of Acromegaly. Endocrinol Metab Clin North Am 1992;21:693-712.
28. Thalassinos NC, Tsagarakis S, Ioannides G, Tzavara I, Papavasiliou C. Megavoltage pituitary irradiation lowers but seldom leads to safe GH in acromegaly: a long-term follow- up study. Eur J Endocrinol 1998;138:160-63.
29. Sonino N, Scarpa E, Paoletta A, Fallo F, Boscaro M. Slow-Release Lanreotide Treatment in Acromegaly: Effects on Quality of Life. Psychother Psychosom 1999;68:165-67.
30. Lim MJ, Barkan AL, Buda AJ. Rapid Reduction of Left Ventricular Hypertrophy in Acromegaly after Suppression of Growth Hormone Hypersecretion. Ann Intern Med 1992;117:719-26.
31. Chanson P. Predicting the effects of long- term medical treatment in acromegaly. At what cost? For what benefits? Eur J Endocrinol 1997;136:359-61.

Ficha Farmacoterapêutica

Acromegalia - Octreotida, Lanreotida, Bromocriptina, Carbegolina

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Realizou cirurgia de pituitária?

☐ sim

☐ não

2.2. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

_____

Avaliação de risco-benefício:

- colelitíase ➔ contra-indicação para uso dos análogos da somatostatina
- insuficiência renal
- diabete melito
- insuficiência hepática
- doenças cardiovasculares
- úlcera péptica

2.3. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Risco de interações:

Octreotida/Lanreotida:
• sulfuniluréias ou agentes antidiabéticos
• diazóxido
• glucagon
• hormônio do crescimento
• insulina
• bloqueadores beta-adrenérgicos
• ciclosporina

Bromocriptina:
• álcool
• eritromicina
• derivados da ergot
• risperidona
• ritonavir

Cabergolina:
• bloqueadores dopaminérgicos (metoclopramida)
• neurolépticos (haloperidol, fenotiazinas, tioxantenos)

2.4. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.5. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não
☐ sim ➔ Com que freqüência?_____
Desaconselhar o uso durante tratamento com bromocriptina devido ao efeito semelhante a do dissulfiram.

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos valores laboratoriais

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês
Data							
GH							
IGF-I							

Exames	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
GH						
IGF-I						

Exames complementares para octreotida e lanreotida

Exames	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data					
Glicemia					
TSH					

3.1. Apresentou alterações nos exames de glicemia e TSH?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Octreotida/lanreotida: 1) batimentos cardíacos irregulares, 2) bradicardia, 3) visão turva, 4) boca seca, 5) pele seca, 6) rubor, 7) hálito cetônico, 8) aumento da freqüência e volume de urina, 9) perda de apetite, 10) dor de estômago, 11) náuseas, 12) vômitos, 13) cansaço, 14) respiração ofegante, 15) sede excessiva, 16) dor de cabeça, 17) dor abdominal, 18) diarréia,19) queda de cabelo, 20) outros

Bromocriptina/cabergolina: 1) dor de cabeça , 2) tontura, 3) náusea, 4) fadiga, 5) perda de apetite, 6) vômitos, 7) dor abdominal, 8) prisão de ventre, 9) queda de cabelo, 10) insônia, 11) congestão nasal, 12) alucinações visuais, 13) palpitação, 14) edema, 15) nervosismo, 16) prurido, 17) boca seca, 18) diarréia, 19) flatulência, 20) dores no corpo, 21) outros

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

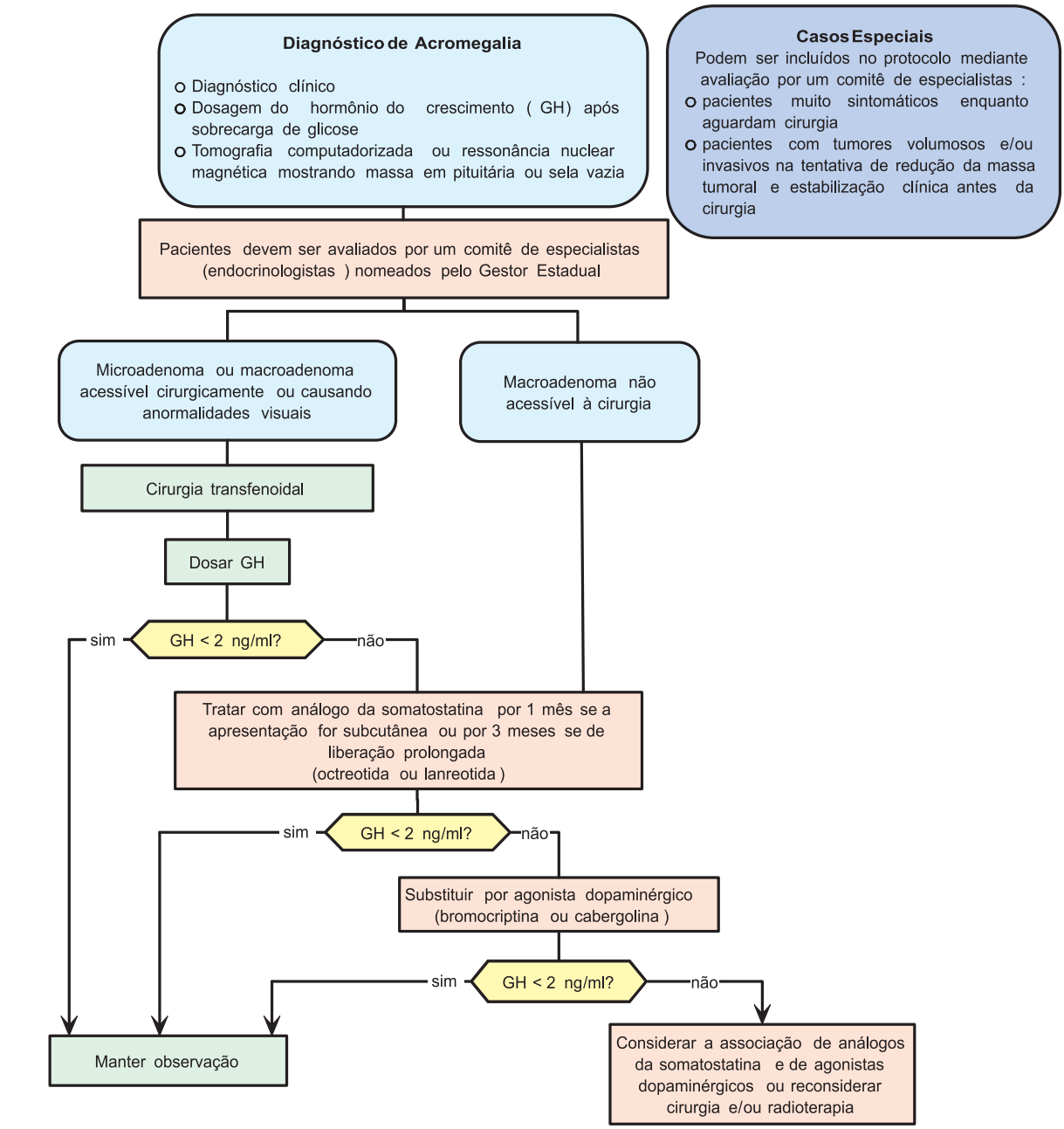
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:



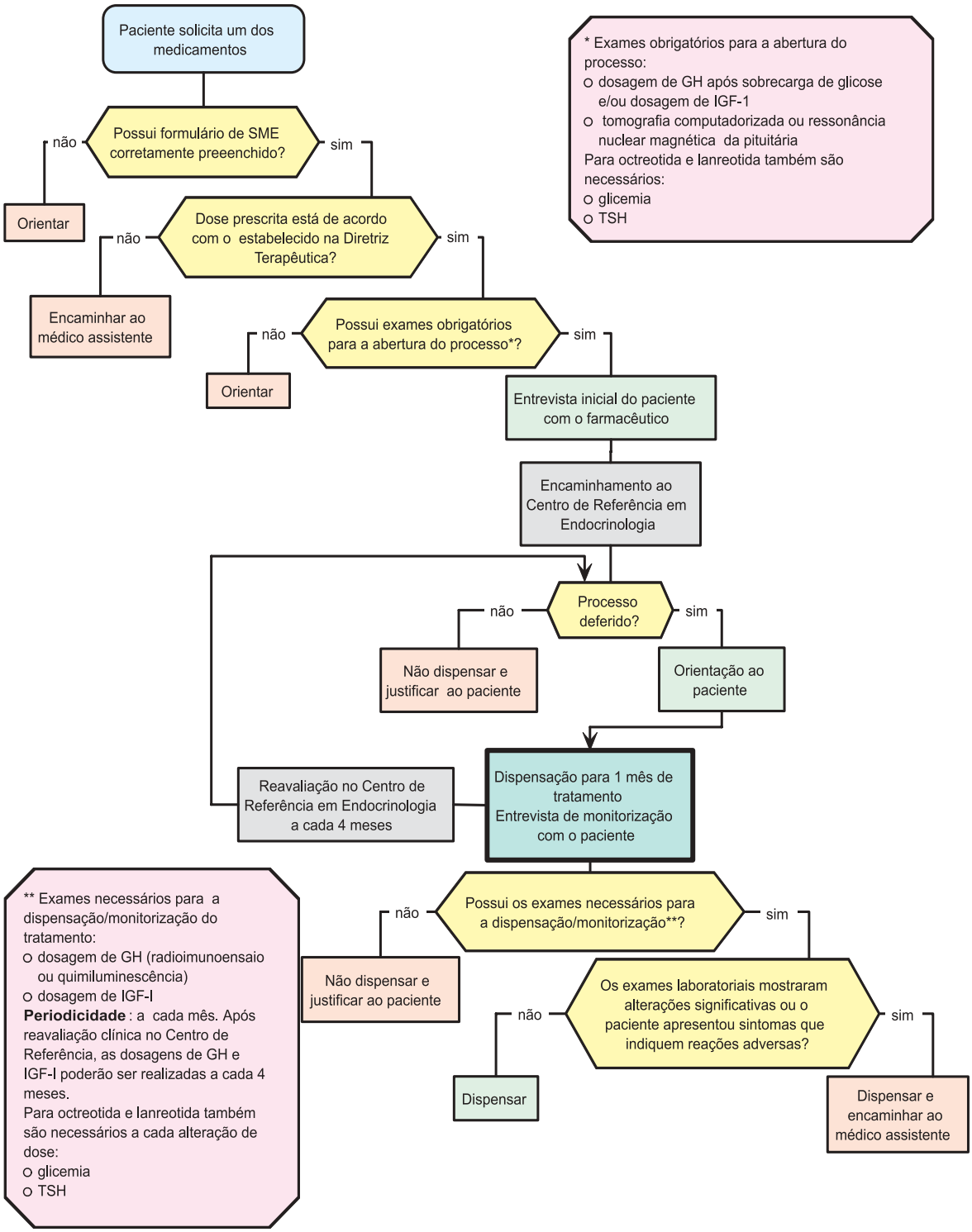
Fluxograma de Tratamento da Acromegalia
Octreotida, Lanreotida, Bromocriptina, Cabergolina



Esquemas de Administração

- octreotida de liberação imediata : 0,1-0,25 mg, SC, 3 vezes ao dia, ajustar até 1,5 mg/ dia
- octreotida de liberação prolongada : iniciar com 20 mg/28 dias, IM, ajustar para 10-40 mg/28 dias
- lanreotida : 30 mg/14 dias, IM, ajustar intervalo para 7-10 dias
- bromocriptina : iniciar com 2,5 mg/ dia, aumentos gradativos a cada 3-7 dias (dose usual 20-30 mg/ dia, dose máxima 100 mg/ dia)
- cabergolina : iniciar com 1 mg/ semana , ajustar até 3,5 mg/ semana

Fluxograma de Dispensação de Octreotida, Lanreotida, Bromocriptina, Cabergolina
Acromegalia



Guia de Orientação ao Paciente

☐ Bromocriptina ☐ Cabergolina ☐ Octreotida

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 DA **ACROMEGALIA**, UMA DOENÇA QUE APRESENTA VÁRIOS SINAIS E SINTOMAS, TAIS COMO CRESCIMENTO DE MÃOS E PÉS, DISTÚBIOS NEURÓLOGICOS E CARDIOVASCULARES.

1. ☐ SOBRE A OCTREOTIDA

Possui duas formas farmacêuticas distintas que irão permitir diferentes intervalos de aplicação:

- **octreotida solução de liberação imediata**: aplique em curtos intervalos, 2 ou 3 vezes ao dia;
- **octreotida suspensão de liberação prolongada**: aplique a cada 28 dias. Não deve ser utilizada todos os dias, pois sua forma de preparação permite um efeito prolongado no organismo.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- ☐ **Bromocriptina** e **Cabergolina**: guarde o frasco protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- ☐ **Octreotida**: guarde no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelado. Octreotida solução (de uso diário) pode ser armazenada à temperatura ambiente por até 2 semanas.
- Mantenha os medicamentos na embalagem original, pois devem ser protegidos da luz.

3. ☐ NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO BROMOCRIPTINA OU CABERGOLINA

- Tome as cápsulas inteiras, com leite ou durante as refeições, para reduzir a irritação gastrointestinal.
- Tome o número exato de cápsulas prescrito pelo seu médico e procure seguir sempre o horário estabelecido.
- 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 dobrada.**

4. ☐ NA HORA DE APLICAR A INJEÇÃO DE OCTREOTIDA

- Busque informações de como aplicar a injeção corretamente com um profissional da saúde.
- Respeite os horários de aplicação das injeções. Para diminuir os efeitos colaterais gastrointestinais, os horários das injeções devem ficar entre uma refeição e outra.
- Retire o medicamento do refrigerador 30 a 60 minutos antes de realizar a aplicação. O medicamento não deve estar gelado no momento da aplicação. Não utilize calor para provocar o aquecimento, apenas deixe que naturalmente o frasco atinja à temperatura do ambiente.
- Abra as ampolas e dissolva o pó no diluente somente na hora de usá-la.
- Descarte a porção que não foi utilizada.
- As injeções podem ser aplicadas subcutaneamente, intravenosamente ou intramuscularmente. A via de aplicação deve ser definida por seu médico.
- Evite aplicar as injeções no mesmo local em curtos períodos. Aplicações pela via subcutânea podem ser feitas alternadamente nos quadris, abdômen e coxas.
- Aplique **octreotida suspensão de liberação prolongada** nos glúteos e não no músculo do braço.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aplique-a assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima aplicação, aguarde e aplique somente a dose do próximo horário. **Não aplique a dose dobrada.** Se a aplicação for de 28 em 28 dias e você tiver esquecido, procure seu médico.

5. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que devem diminuir no decorrer do uso.
- ☐ **Bromocriptina:** as principais reações são prisão de ventre, diarréia, dores de estômago, náuseas, vômitos, sangramento gastrointestinal, boca seca, perda de apetite, cansaço, sonolência, tonturas, pressão baixa, movimentos involuntários, alucinações, confusão, visão turva, congestão nasal.
- ☐ **Cabergolina:** as principais reações são prisão de ventre, diarréia, dores de estômago, gases, náuseas, vômitos, boca seca, perda de apetite e de peso, cansaço, sonolência, insônia, tonturas, dor de cabeça, pressão baixa, depressão, visão turva, congestão nasal, inchaço de mãos e pés.
- ☐ **Octreotida:** as principais reações são diarréia, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, tonturas, cansaço, sonolência, dificuldade na respiração, palpitações, tremores, inchaço.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento: comunique-se com seu médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-os ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

6. ☐ ORIENTAÇÃO PARA MULHERES EM USO DE BROMOCRIPTINA

- Durante o tratamento com **bromocriptina**, desaconselha-se o uso de pílulas anticoncepcionais. Procure um ginecologista para informar-se sobre outros métodos.
- Em caso de gravidez, comunique o fato imediatamente ao médico.

7. ☐ USO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS DURANTE O USO DE BROMOCRIPTINA

- Evite bebidas alcóolicas durante o tratamento com **bromocriptina**, pois reações muito desagradáveis podem ocorrer.

8. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do seu médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso a sua saúde.

9. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

10. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do seu organismo ao medicamento seja conhecida.

☐ **Bromocriptina** e **cabergolina**:

- Quando estiver sentado ou deitado, procure não levantar rapidamente para evitar tonturas.
- A retirada do medicamento do organismo deve ser feita de maneira gradual, sob orientação médica. Por isso, não pare de tomar o medicamento sem o conhecimento de seu médico.

☐ **Bromocriptina**:

- Procure fazer uma revisão com seu dentista durante o tratamento, pois podem ocorrer problemas devido ao ressecamento da boca, que o medicamento pode trazer.
- Sua urina pode ficar escura devido ao uso deste medicamento.



11. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:

- receita médica do mês
- documento de identidade
- exames de laboratório: GH e IGF-1. O farmacêutico irá lhe indicar a periodicidade da apresentação destes exames a cada dispensação.

12. EM CASO DE DÚVIDAS

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

13. OUTRAS INFORMAÇÕES

☐ **Para Octreotida**

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.

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

Termo de Consentimento Informado
Octreotida, Lanreotida, Bromocriptina, Cabergolina

Eu _____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos **octreotida, lanreotida, bromocriptina** e **cabergolina** para o tratamento da **acromegalia**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- melhora da sintomatologia;
- redução das complicações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos classificados na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável)
- contra-indicações:
  - **octreotida e lanreotida**: colelitíase sintomática e de hipersensibilidade a octreotida ou lanreotida ou a qualquer componente da fórmula (alergia grave);
  - **bromocriptina:** pressão alta não-controlada, distúrbios de pressão na gravidez, hipersensibilidade a qualquer alcalóide da ergot ou componentes da fórmula, doenças do coração (isquemia) e doença vascular periférica, em distúrbios psíquicos graves, para menores de 15 anos;
  - **cabergolina:** pressão alta não-controlada, hipersensibilidade à cabergolina e derivados da ergot ou qualquer componentes da fórmula;
- risco de ocorrência dos seguintes efeitos colaterais:
  - **octreotida e lanreotida**: ***muito freqüentes:*** colelitíase por pedras de colesterol em até 30% dos pacientes, embora a maioria seja assintomática; ***freqüentes:*** náuseas, vômitos, dores de estômago e abdominais, diarréia, prisão de ventre, má absorção de gorduras e gases podem ocorrer e são dependentes da dose; tais efeitos costumam desaparecer espontaneamente em 10 a 14 dias de uso; ***menos freqüentes:*** alterações dos batimentos do coração, inchaço, cansaço, dor de cabeça, tonturas, vertigens, perda do apetite, depressão, hipotireoidismo, saída de leite pelo mamilo (galactorréia), amarelão, hepatite, dor no local de administração; ***raros:*** alteração dos níveis de glicose no sangue, inflamação no pâncreas, dor no peito, aumento da pressão arterial, ansiedade, febre, queda de cabelo, vermelhidão da pele, tromboflebite, paralisia facial, tremor, ardência ocular, desconforto na garganta, secreção nasal e encurtamento da respiração.
  - **bromocriptina:** ***freqüentes***: náuseas, vômitos, dor de cabeça, tontura, cansaço, transtornos digestivos, secura da boca, perda de apetite, congestão nasal; ***menos freqüentes:*** alterações dos batimentos do coração, queda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos.
  - **cabergolina**: ***freqüentes***: dor de cabeça, tontura e náuseas; ***menos freqüentes:*** fraqueza, cansaço, desmaios, sintomas gripais, mal estar, inchaço nos olhos e pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, vertigem, depressão, sonolência, ansiedade, insônia, dificuldade de concentração, nervosismo, espinhas, coceiras, dor no



peito, alterações do ciclo menstrual, prisão de ventre, dores abdominais, azia, dor de estômago, vômitos, boca seca, diarréia, gases, irritação na garganta, dor de dente, perda de apetite, dores no corpo, alteração da visão.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

- ☐ octreotida
- ☐ lanreotida
- ☐ bromocriptina
- ☐ cabergolina

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino Idade:		
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Anemia em Pacientes Portadores de Insuficiência Renal Crônica

Eritropoetina Humana Recombinante

Portaria SAS/MS nº 437, de 08 de outubro de 2001.

1. INTRODUÇÃO

A eritropoetina é uma glicoproteína que estimula, na medula óssea, a divisão e a diferenciação dos progenitores das células vermelhas do sangue. A eritropoetina alfa, produzida por tecnologia de DNA recombinante, é idêntica e tem os mesmos efeitos biológicos da eritropoetina endógena[1]. Sua reposição sistemática e a conseqüente correção da anemia levam à redução da necessidade de transfusão sanguínea, da morbidade, da mortalidade e à melhora da qualidade de vida em portadores de insuficiência renal crônica (IRC). Após 2 meses de tratamento, virtualmente todos os pacientes não mais necessitarão transfusões sangüíneas. O alvo terapêutico recomendado tem sido manter a hemoglobina entre 11 g/dl e 12 g/dl ou o hematócrito entre 33% a 36%, devendo ser o tratamento acompanhado de manutenção de adequados estoques de ferro[2,3]. Para tanto, é indispensável avaliar as reservas de ferro e prover sua reposição quando necessário (ver protocolo de reposição de ferro intravenoso).

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- N18 – Insuficiência renal crônica;
- D63 – Anemia em doenças crônicas classificadas em outra parte.

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no protocolo de tratamento todos os pacientes que apresentarem (cumulativamente) os itens abaixo[1-5]:

a) paciente de qualquer idade portador de insuficiência renal crônica;
b) paciente portador de anemia, caracterizada por hemoglobina abaixo de 11 g/dl ou hematócrito inferior a 33%;
c) paciente com adequados estoques de ferro;
d) ausência de outras causas de anemia, como, por exemplo: sangramento, hemólise, anemia perniciosa ou hemoglobinopatias.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os diversos fabricantes recomendam evitar o uso da medicação nas seguintes condições:

a) pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica, enquanto estiver descontrolada:
PA>140/90 mmHg a despeito de tratamento regular com 3 drogas incluindo diurético;
b) pacientes com hipersensibilidade a albumina humana ou a produtos derivados de células de mamíferos.



Equipe Técnica: Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Fernando Saldanha Thomé
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

Recomenda-se cuidados especiais em:

- gravidez;
- porfiria;
- hipertensão arterial sistêmica controlada;
- história de epilepsia e convulsões;
- doença cardíaca;
- história de tromboembolismo arterial ou venoso;
- paciente com diagnóstico de neoplasia.

6. AVALIAÇÃO E REPOSIÇÃO DOS ESTOQUES DE FERRO

A maioria dos pacientes necessitará suplementação de ferro para manter a ferritina sérica e a saturação de transferrina em níveis adequados para efetiva eritropoiese estimulada pelo tratamento com eritropoetina. (Ver protocolo de reposição de ferro intravenoso).

Os exames indispensáveis, que deverão ser executados antes e durante o tratamento a cada 3 meses (exceto hematócrito e hemoglobina que deverão ser mensais), são:

- saturação da transferrina (calculada pela razão entre ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro multiplicada por 100): deve ser igual ou superior a 20%;
- ferritina sérica: deve estar em pelo menos 100 ng/ml;
- hemograma completo e contagem de plaquetas.

7. TRATAMENTO

7.1. Objetivo do Tratamento

- Manter a hemoglobina entre 11g/dl e 12 g/dl ou hematócrito entre 33% e 36%.

7.2. Via de Administração

A melhor relação custo-benefício é obtida com a via subcutânea que permite uma economia de 30% a 50%. Utilizar a via subcutânea sempre que possível. Em casos de crianças ou adultos em que a dor no local da administração tornar-se um fator limitante, recomenda-se:

- aumentar o intervalo das administrações para 1 vez/semana;
- alterar o local de administração;
- substituir o tampão do medicamento de citrato para fosfato e/ou administrar eritropoetina beta em lugar da alfa[6-7].

7.3. Doses

Para pacientes com insuficiência renal crônica a dose de eritropoetina varia de 50U/kg a 300 U/kg, por via subcutânea, dividida em 2 a 3 aplicações semanais. Não existem evidências de que doses maiores sejam mais eficazes.

Deve-se iniciar com 80 U/kg a 100 U/kg 2 a 3 doses/semana.

A dose de manutenção deve ser individualizada.

Nos pacientes que realizam diálise peritoneal (CAPD, APD ou DPI) ou que estão ainda em tratamento conservador da IRC, pode-se usar a auto-administração subcutânea 1 a 3 vezes por semana.

7.4. Critérios para Modificação de Doses

- monitorizar a hemoglobina ou o hematócrito a cada 2 semanas quando em acerto ou após qualquer mudança de dose, até estabilização, e após, a intervalos regulares de 4 semanas;
- aumentar a dose em 50% se a hemoglobina não aumentar em 2 g/dl ou o hematócrito não aumentar em 5 a 6 pontos em 8 semanas e a hemoglobina continuar inferior a 11 g/dl ou o hematócrito continuar abaixo de 30%;
- reduzir a dose em 25% a 50% se a hemoglobina se aproximar de 12 g/dl ou o hematócrito se aproximar de 36% ou se a hemoglobina aumentar mais de 1,5 g/dl ou o hematócrito aumentar mais de 4 pontos em qualquer período de 2 semanas. Reduzir as doses em 25% se hemoglobina for igual ou superior a 12 g/dl ou o hematócrito for igual ou superior a 36%;

- suspender temporariamente a eritropoetina se a hemoglobina for igual ou superior a 13 g/dl ou o hematócrito igual ou superior a 40%.

A dose total semanal pode ser reduzida de 23% a 52% quando se utiliza a via subcutânea em lugar da via intravenosa. A lenta absorção subcutânea parece ser responsável por este efeito. As doses subcutâneas requeridas para manter a hemoglobina entre 9,4 a 10,7 g/dl variaram de 2.800 a 6.720 unidades por semana comparadas com 8.350 a 20.300 unidades por semana quando os mesmos pacientes recebiam a administração intravenosa[5-8].

7.5. Resposta Inadequada ou Resistência

Caracterizada pela incapacidade de se atingir o objetivo do tratamento (hemoglobina entre 11 g/dl e 12 g/dl ou hematócrito entre 33% e 36%) a despeito de dose adequada de eritropoetina (300 U/Kg 2 ou 3x, por via subcutânea, por pelo menos 4 a 6 semanas) em paciente com adequadas reservas de ferro.

Pacientes com resposta inadequada devem ser avaliados para as seguintes possibilidades:

- deficiência absoluta ou funcional de ferro;
- doença infecciosa, inflamatória ou maligna (mieloma múltiplo, por exemplo);
- perda sangüínea (aguda ou crônica);
- doença hematológica associada como talassemia, hemoglobinopatias, anemia refratária ou outra doença mielodisplásica;
- deficiência de vitamina B12 ou de folato;
- hemólise;
- intoxicação por alumínio;
- hiperparatireoidismo secundário;
- desnutrição importante;
- diálise inadequada.

OBS: Na ausência de uma causa para a resposta inadequada à ação da eritropoetina, sugerem-se consulta hematológica e biópsia de medula óssea.

8. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

- Redução do número de transfusões sangüíneas;
- Melhora sintomática e da qualidade de vida;
- Redução da morbimortalidade;
- Melhora das funções neurológicas, endócrinológicas, cardíaca e imunológica;
- Prevenção e melhora da hipertrofia ventricular esquerda;
- Diminuição do número de hospitalizações;
- Melhora das funções cognitivas e da capacidade funcional.

9. RISCOS E CUIDADOS ESPECIAIS

Aproximadamente 80% dos pacientes com IRC têm história de hipertensão arterial sistêmica. Durante a fase de aumento da hemoglobina ou do hematócrito, 25% dos portadores de IRC em hemodiálise podem requerer início ou aumento de dose de anti-hipertensivos. Encefalopatia e convulsões foram relatadas em pacientes com IRC em tratamento com eritropoetina.

Em vista deste quadro, recomenda-se:

- manter controle rigoroso da pressão arterial;
- insistir na adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo;
- não ultrapassar hemoglobina de 12g/dl ou hematócrito de 36% em portadores de doença isquêmica do coração ou insuficiência cardíaca congestiva:;
- monitorizar sintomas neurológicos especialmente convulsões; na literatura ainda não há consenso sobre a relação entre aumento rápido do hematócrito e convulsões, sendo esta a razão para reduzir a dose toda vez que a hemoglobina aumentar mais de 1,5 g/dl ou o hematócrito aumentar 4 ou mais pontos em qualquer período de 2 semanas;

- alertar sobre a possibilidade de neoplasias uma vez que a eritropoetina atua como fator de crescimento em qualquer tipo de tumor, especialmente nos do tecido mielóide;
- considerar a ocorrência de trombose já que pacientes com IRC em tratamento crônico com eritropoetina poderão necessitar de aumento de doses de heparina na hemodiálise.

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Drug Facts and Comparisons 2000. 54ed. St.Louis. Facts and Comparisons, 2000.
2. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal crônica. J Bras Nefrol 2000;22 (supl 5):1-48.
3 NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis 1997;30(suppl 3).
4. Hutchison TA & Shaban DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village Colorado (vol 105 [2000])
5. USP DI 2000 – Information for Health Care Proffessional. 20ed. Englewood. Micromedex Inc. 2000. v.1.
6. Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G, Ziegler T. Subcutaneous erythropoietin. Lancet 1988;2:406.
7. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinma JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 1998;339:578-83.
8. Zachee P: Controversies in selection of epoetin dosages. Drugs 1995;49:536.

Ficha Farmacoterapêutica

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica - Eritropoetina Humana Recombinante

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Possui anemia, caracterizada por hemoglobina abaixo de 11 g/dl ou hematócrito inferior a 33%?
☐ não ➔ Não dispensar
☐ sim ➔ Continuar entrevista

2.2. É portador de IRC?
☐ não ➔ Não dispensar; outras causas de anemia não devem ser incluídos no Protocolo de Tratamento com eritropoetina humana recombinante
☐ sim ➔ Continua entrevista

2.3. Apresenta adequados estoques de ferro? (Saturação da transferritina igual ou superior a 20% e ferritina sérica igual ou acima de 100ng/ml)
☐ não ➔ Passar para a pergunta seguinte
☐ sim ➔ Passar para a pergunta 2.5

2.4. Possui prescrição de suplementação de ferro?
☐ não ➔ Encaminhar ao médico assistente
☐ sim ➔ Continuar entrevista

2.5. É portador de outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?
☐ hipertensão ➔ Recomendar controle rigoroso da pressão arterial e insistir na adesão ao tratamento anti-hipertensivo
☐ trombose
☐ outras _____

2.6. Faz uso de outros medicamentos ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.7. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
- ☐ não
- ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4 mês	5° mês	6° mês
Data							
Hemoglobina							
Hematócrito							
Saturação de transferrina							
Ferritina sérica							
VCM		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Leucócitos		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Neutrófilos		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Linfócitos		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Plaquetas		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	

Exames	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
Hemoglobina						
Hematócrito						
Saturação de transferrina						
Ferritina sérica						
VCM	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Leucócitos	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Neutrófilos	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Linfócitos	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Plaquetas	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	

* Saturação de transferrina e ferritina séricas devem ser monitorizados mensalmente até alcançar alvo de 11 a 12 g/dl de hemoglobina ou hematócrito entre 33% e 36%. Após alcançar o alvo, os exames devem ser exigidos trimestralmente.



3.1. Apresenta saturação da transferrina acima de 50% e/ou a ferritina sérica superior a 800 ng/ml?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Recomenda-se suspender temporariamente a administração de ferro intravenoso. Após retorno dos valores de ferritina sérica para menos de 500 ng/ml e/ou da saturação da transferrina para menos do que 50% recomenda-se reiniciar a administração do ferro com 50% da dose anterior.

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Eritropoetina:1) hipertensão, 2) fadiga, 3) cefaléia, 4) febre, 5) edema, 6) dor no peito, 7) taquicardia, 8) náuseas, 9) vômitos, 10) diarréia, 11) artralgias, 12) astenia, 13) infarto do miocárdio, 14) convulsões, 15) falta de ar, 16) *rash* cutâneo, 17) reações de hipersensibilidade

Sacarato de hidróxido de ferro III: 1) reações alérgicas, 2) dor abdominal, 3) dor muscular, 4) febre, 5) dor de cabeça, 6) gosto metálico, 7) náuseas, 8) vômitos, 9) hipotensão, 10) visão dupla, 11) sensação de desconforto, 12) cansaço, 13) dor de cabeça, 14) formigamentos, 15) distúrbios gastrointestinais

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

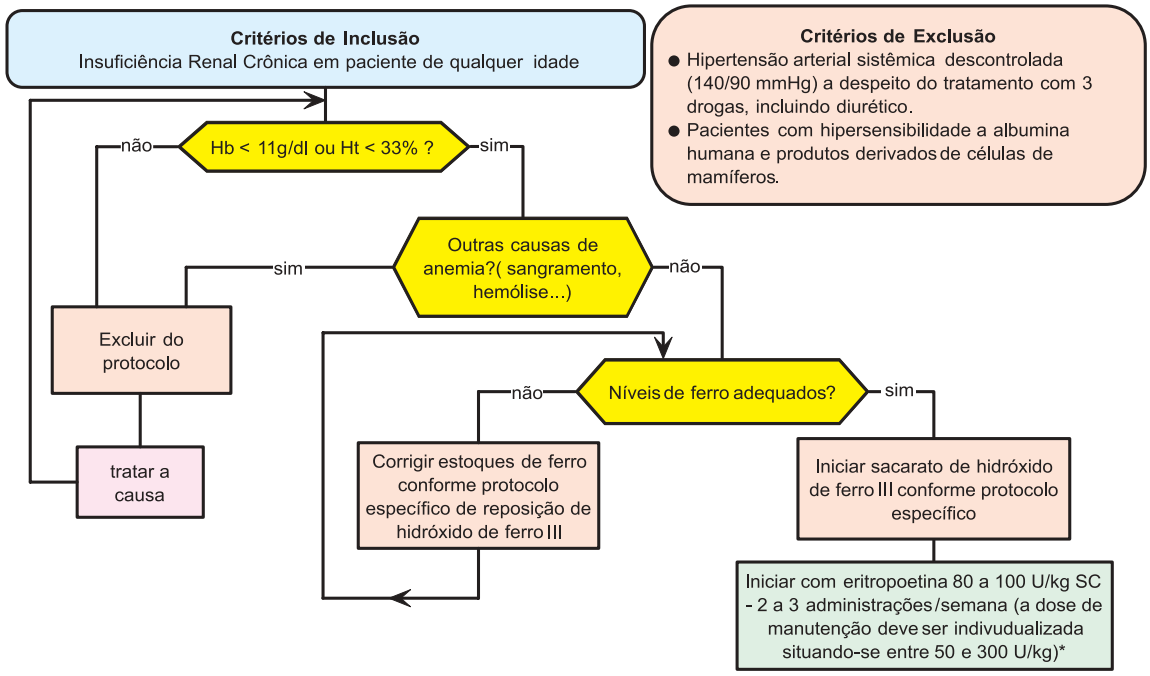
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

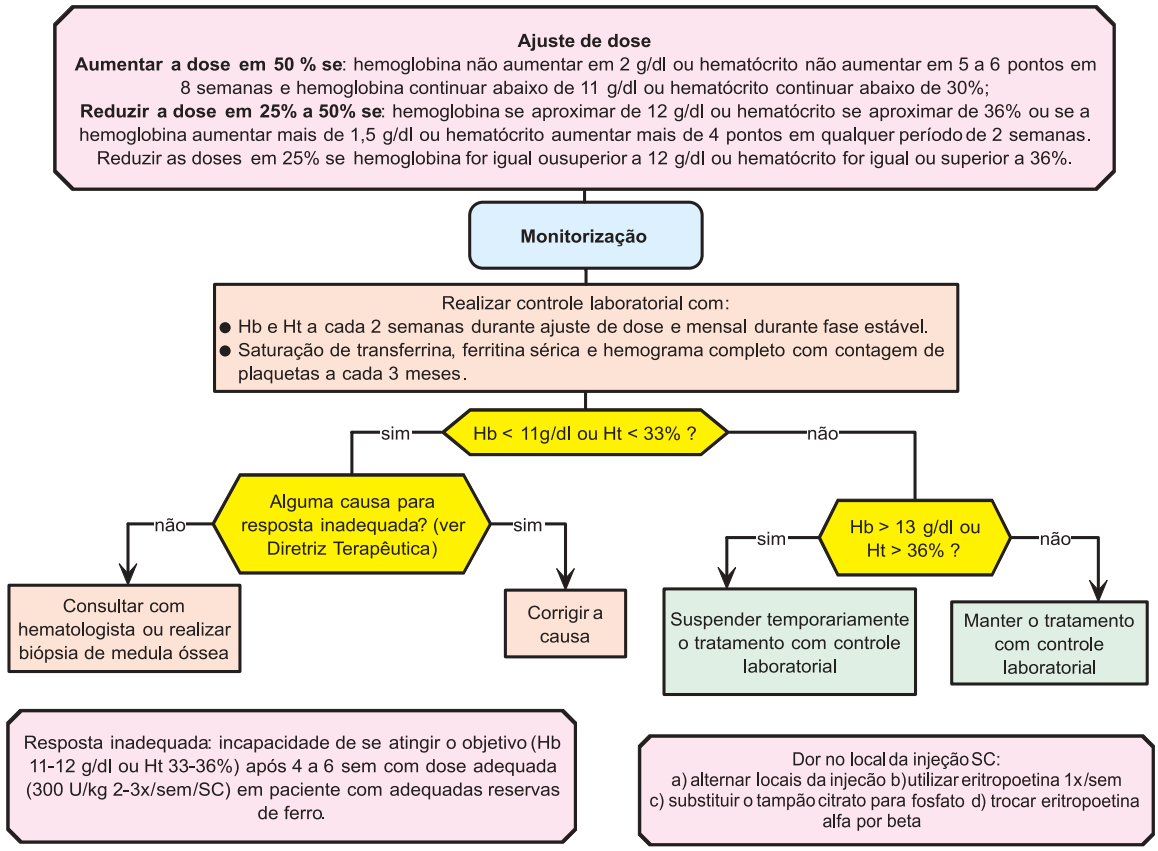
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma de Tratamento da Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica

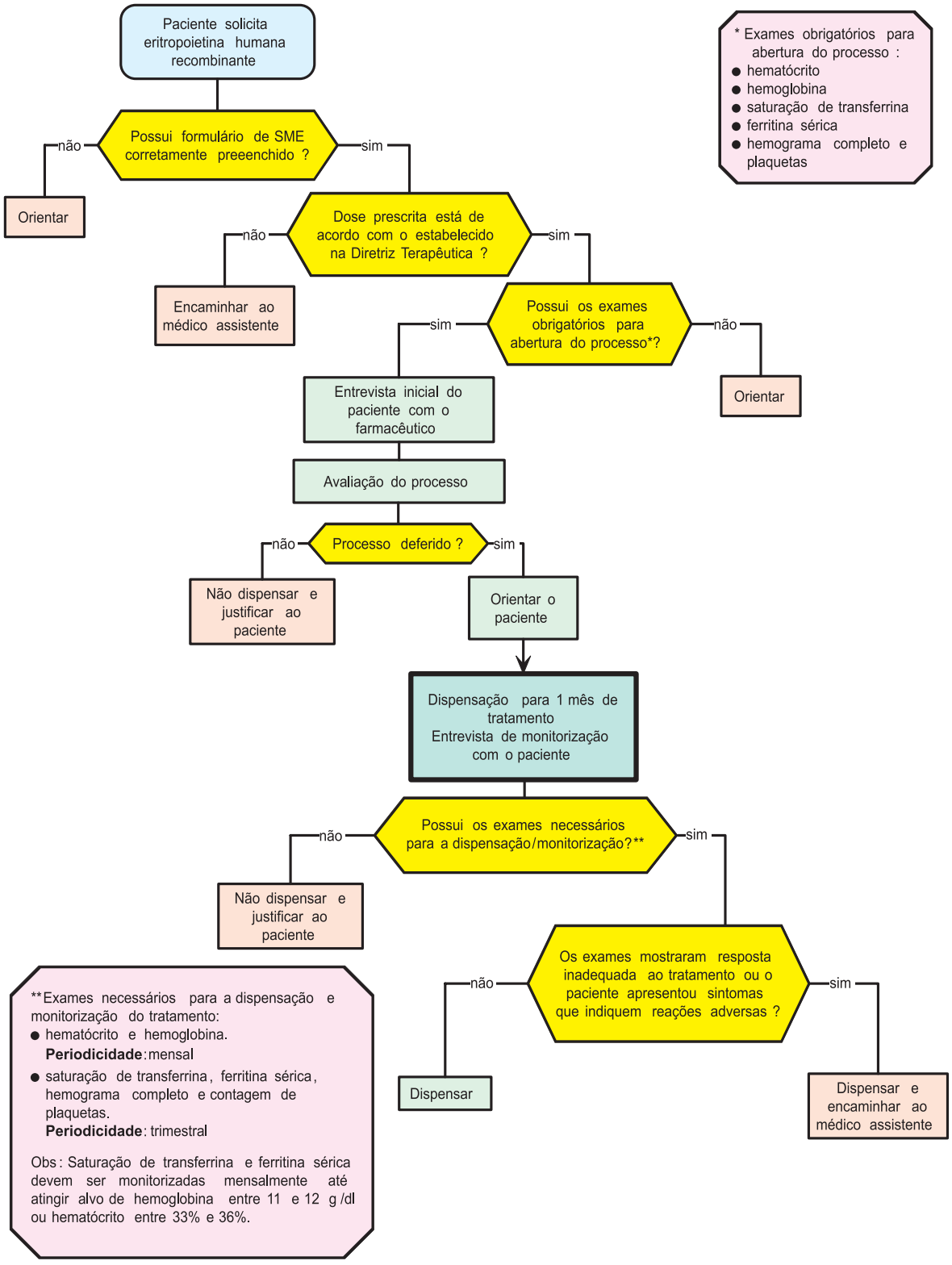
Eritropoetina Humana Recombinante





Fluxograma de Dispensação de Eritropoetina Humana Recombinante

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica



Guia de Orientação ao Paciente
Eritropoetina Humana Recombinante

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

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES VOCÊ TERÁ MAIS CHANCES SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

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

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde este medicamento no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelado.

2. NA HORA DE APLICAR O MEDICAMENTO

- Observe as normas básicas para aplicação da injeção: procure orientação de um profissional de enfermagem.
- Não agite o frasco, pois pode haver perda da atividade do medicamento.
- Respeite os horários de aplicação das injeções.
- Abra as ampolas somente na hora do uso e descarte a porção que não foi utilizada.
- Aplique as injeções subcutaneamente (SC).
- Em caso de esquecimento de uma dose, aplique-a assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima aplicação, aguarde o próximo horário. Não aplique a dose dobrada.

3. IMPORTÂNCIA DA REPOSIÇÃO DO FERRO

- Para que o medicamento atue de forma adequada, é muito importante que os níveis de ferro no organismo sejam adequados. Utilize o medicamento à base de ferro conforme indicação de seu médico.
- Quando o ferro a ser utilizado for de uso intravenoso é necessário que a administração seja feita em ambiente hospitalar.

4. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- Efeitos adversos comuns são hipertensão, cansaço, dor de cabeça e febre, mas também podem ocorrer inchaço, dor no peito, palpitação, náuseas, vômitos, diarréia, dor nos músculos, fraqueza.
- Efeitos adversos raros são infarto do miocárdio, convulsões, falta de ar, alergias na pele, reações de hipersensibilidade.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento; comunique ao seu médico.
- Se outros sintomas aparecerem, igualmente comunique ao seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e 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 a 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.
- Para realização dos exames de ferritina sérica e saturação de transferrina, suspenda por 7 a 10 dias a administração do ferro por via intravenosa. Converse com seu médico.

7. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

7. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Você pode sentir tonturas, especialmente nos primeiros três meses de uso do medicamento. Por isso, evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento.
- Não deixe de verificar sua pressão e, em caso de aumento dos valores normais, procure seu médico imediatamente. Não tome qualquer medida por conta própria, como, por exemplo, usar algum medicamento por indicação de terceiros.

8. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
  - exames de laboratório: hematócrito, hemoglobina, saturação de transferrina, ferritina sérica (em alguns casos os exames podem ser apresentados trimestralmente: procure orientação do farmacêutico).
- A cada 3 meses também são necessários os seguintes exames: hemograma completo e contagem de plaquetas.

9. EM CASO DE DÚVIDAS

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

10. OUTRAS INFORMAÇÕES

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.

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



Termo de Consentimento Informado
Eritropoetina Humana Recombinante

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **eritropoetina**, preconizado para o tratamento da anemia associada à insuficiência renal crônica.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- redução do número de transfusões sangüineas;
- melhora sintomática e da qualidade de vida;
- redução da morbimortalidade;
- melhora nas funções neurológicas, endócrinológicas, cardíaca, imunológica;
- prevenção e melhora da hipertrofia ventricular esquerda;
- diminuição do número de hospitalizações;
- melhora nas funções cognitivas e na capacidade funcional.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicação classificada na gestação como fator de risco C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade (alergia) à albumina humana ou a produtos derivados de células de mamíferos;
- precaução em presença de porfiria, hipertensão e história de convulsões;
- verificação prévia dos estoques de ferro no organismo e reposição caso necessário;
- interrupção do tratamento a qualquer momento caso a hemoglobina se eleve acima de 1,5 g/dl ou o hematócrito se eleve em mais de 4 pontos percentuais num período de 2 semanas;
- ocorrência de efeitos adversos, tais como hipertensão, fadiga, cefaléia, febre, edema, dor no peito, taquicardia, náuseas, vômitos, diarréia, artralgias, astenia, perda de acesso venoso, e, mais raramente, infarto do miocárdio, convulsões, falta de ar, *rash* cutâneo e reações de hipersensibilidade.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.



Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso, sempre que o paciente for menor de 18 anos):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico Responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

a) o preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento dos medicamentos;

b) este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e com o paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Anemia em Pacientes Portadores de Insuficiência Renal Crônica

Sacarato de Hidróxido de Ferro III

Portaria SAS/MS nº 437, de 08 de outubro de 2001.



1. INTRODUÇÃO

A deficiência absoluta ou funcional de ferro desempenha um papel importante na gênese e manutenção da anemia na insuficiência renal crônica[1]. Além disso, é a causa mais comum de resposta inadequada ao tratamento com eritropoetina. Não existem dúvidas na literatura quanto à necessidade de reposição de ferro. Infelizmente sua administração pela via oral é freqüentemente insuficiente e não se consegue repor as perdas estimadas em 1 a 4 litros de sangue (0,5 a 2 g de ferro) por ano nos pacientes em hemodiálise[2-3]. As divergências referem-se às doses e aos parâmetros de acompanhamento a longo prazo[4]. A abordagem mais adequada parece ser a utilização de ferro em todos os pacientes que preencham os critérios de utilização de eritropoetina. Neles o uso de ferro intravenoso é útil não só para repor ou manter os estoques como também para otimizar o uso da eritropoetina[5-8].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- N18 – Insuficiência renal crônica;
- D63 – Anemia em doenças crônicas classificadas em outra parte.

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento todos os pacientes que preencherem os requisitos abaixo:

a) ser portador de insuficiência renal crônica, independemente da idade;

b) ser portador de anemia, caracterizada por hemoglobina inferior a 11 g/dl ou hematócrito inferior a 33%.

Obs: O uso de eritropoetina é um critério que isoladamente já indica o tratamento com ferro, ressalvados os critérios de exclusão abaixo.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Constituem critérios de exclusão:

- hemocromatose;
- hemossiderose;
- anemia hemolítica;
- hipersensibilidade ao produto ou a qualquer um de seus componentes;
- ferritina sérica acima de 800 ng/ml ou saturação da transferrina superior a 50%.

5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

- Pacientes em tratamento conservador ou em programa de diálise peritoneal podem se beneficiar do uso de ferro por via oral como suplementação. Caso não apresentem tolerância gastrointestinal, adesão ao tratamento prescrito ou a reposi-

Equipe Técnica: Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultores: Cristina Karohl e Fernando Saldanha Thomé
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

ção via oral de ferro seja ineficiente, recomenda-se reposição de ferro parenteral.
- Recomenda-se cuidados especiais em conhecida anafilaxia a outros produtos semelhantes, infecção ativa ou suspeita de processo infeccioso ou insuficiência hepática;
- O medicamento é classificado na categoria C do *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Significa que o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos. Na gravidez, é recomendada uma dose de 25 mg por semana de sacarato de hidróxido de ferro III intravenoso. O fabricante não recomenda seu uso no primeiro trimestre.

6. TRATAMENTO E DOSES

6.1. Objetivos do Tratamento

- Manter a hemoglobina entre 11g/dl e 12 g/dl ou o hematócrito entre 33% e 36%;
- Manter o nível de ferritina sérica entre 100 e 800 ng/ml;
- Manter a saturação da transferrina entre 20% e 50%;
- Otimizar o efeito da eritropoetina: existem evidências na literatura de que manter os níveis de ferritina sérica acima de 200 ng/ml e da saturação da transferrina acima de 30% reduz a dose de eritropoetina necessária para manter o hematócrito nos níveis alvos.

6.2. Fármaco

O sacarato de hidróxido de ferro III para uso intravenoso apresenta-se em ampolas de 5 ml contendo 100 mg de ferro III (20 mg/ml). Deve ser diluído em 100 ml de solução fisiológica (o fabricante recomenda diluir cada 1 ml do sacarato hidróxido de ferro III em 20 ml de solução salina) e infundido em no mínimo 15 minutos.

6.3. Esquema de Administração

6.3.1. Dose-teste

Sempre que se iniciar tratamento com ferro intravenoso realizar uma dose teste antes da primeira administração, que consiste em diluir 25 mg (de ferro elementar) em 100 ml de solução salina e administrar por via intravenosa em 15 minutos no mínimo, de preferência em ambiente hospitalar. Deve-se aguardar 15 minutos antes de administrar o restante da primeira dose ou repor as doses necessárias nos dias subseqüentes, caso não ocorram reações adversas, como cefaléia, náuseas, vômitos, parestesias, distúrbios gastrointestinais, dores musculares, febre, hipotensão, urticária, rubor e reação anafilática. [9-11]

6.3.2. Dose de ataque

Indicada quando o nível de ferritina sérica for inferior a 100 ng/ml ou a saturação da transferrina for menos de 20%. Administrar 1.000 mg divididos em 10 sessões de hemodiálises ou em 10 dias diferentes (2 ou 3 vezes por semana) nos pacientes em programa de diálise peritoneal ou em tratamento conservador. Não administrar doses superiores a 400 mg a cada vez. [9-11]

6.3.3. Dose de Manutenção

Indicada para manter os estoques adequados de ferro em pacientes com níveis de ferritina sérica acima de 100 ng/ml e saturação da transferrina superior a 20%.

Administrar 100 mg de ferro por via intravenosa a cada 15 dias em administração única.

6.4. Critérios de Suspensão do Tratamento

Suspender temporariamente a administração de ferro intravenoso quando a saturação da transferrina for maior do que 50% e/ou a ferritina sérica for maior do que 800 ng/ml. Após retorno dos valores de ferritina sérica para menos que 500 ng/ml e/ou da saturação da transferrina para menos do que 50% recomenda-se reiniciar a administração do ferro com 50% da dose anterior. [9-11]

7. MONITORIZAÇÃO LABORATORIAL

Ferritina sérica e saturação da transferrina (calculada pela razão entre ferro sérico e capacidade total de ligação do ferro multiplicada por 100) devem ser dosadas tanto no início do tratamento com ferro intravenoso como quando iniciar eritropoetina. Podem-se repetir mensalmente enquanto não se atinge o

alvo de hemoglobina entre 11 e 12 g/dl ou de hematócrito entre 33% e 36%.

As dosagens subseqüentes da ferritina sérica e da saturação da transferrina são trimestrais. Deve-se suspender a administração de ferro intravenoso por 7 a 10 dias antes da realização dos exames.

8. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

- Melhora da anemia;
- Melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida;
- Redução da morbimortalidade na IRC;
- Otimização da dose de eritropoetina.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thome FS. Tratamento da ferroprivação.J Bras Nefrol 2000;22 (supl 5):17-24.
2. Ahsan N. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. J Am Soc Nephrol 1998;9:664-68.
3. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA.Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 2000;35:1-12.
4. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na insuficiência renal crônica. J Bras Nefrol 2000; 22 (supl 5):1-48.
5. Park L, Uhthoff T, Tierney M, Nadler S. Effect of an intravenous iron dextran regimen on iron stores, hemoglobin, and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998; 31:835-40.
6. European Survey on Anaemia Management (ESAM). Nephrol Dial Transpl 2000;15 (suppl 4):57-63.
7. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zasuwa G, Frinak S, Zazra JJ, Anandan JV. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol 2000;11:530-38.
8. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am J Kidney Dis 1997;30(suppl 3).
9. Drug Facts and Comparisons 2000. 54ed. St.Louis. Facts and Comparisons, 2000
10. Hutchison TA & Shaban DR (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc.,Greenwood Village Colorado (vol 105 [2000])
11. USP DI 2000 – Information for Health Care Proffessional. 20ed. Englewood. Micromedex Inc.2000. v.1



Ficha Farmacoterapêutica

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

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Possui anemia, caracterizada por hemoglobina abaixo de 11 g/dl ou hematócrito inferior a 33%?
- ☐ não ➔ Não dispensar
- ☐ sim ➔ Continuar entrevista

2.2. É portador de IRC?
- ☐ não ➔ Não dispensar; outras causas de anemia não devem ser incluídos no Protocolo de Tratamento com eritropoetina humana recombinante
- ☐ sim ➔ Continua entrevista

2.3. Apresenta adequados estoques de ferro? (Saturação da transferritina igual ou superior a 20% e ferritina sérica igual ou acima de 100ng/ml)
- ☐ não ➔ Passar para a pergunta seguinte
- ☐ sim ➔ Passar para a pergunta 2.5

2.4. Possui prescrição de suplementação de ferro?
- ☐ não ➔ Encaminhar ao médico assistente
- ☐ sim ➔ Continuar entrevista

2.5. É portador de outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?
- ☐ hipertensão ➔ Recomendar controle rigoroso da pressão arterial e insistir na adesão ao tratamento anti-hipertensivo
- ☐ trombose
- ☐ outras _____

2.6. Faz uso de outros medicamentos ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.7. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
- ☐ não
- ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4 mês	5° mês	6° mês
Data							
Hemoglobina							
Hematócrito							
Saturação de transferrina							
Ferritina sérica							
VCM		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Leucócitos		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Neutrófilos		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Linfócitos		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Plaquetas		XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	

Exames	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
Hemoglobina						
Hematócrito						
Saturação de transferrina						
Ferritina sérica						
VCM	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Leucócitos	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Neutrófilos	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Linfócitos	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
Plaquetas	XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	

* Saturação de transferrina e ferritina séricas devem ser monitorizados mensalmente até alcançar alvo de 11 a 12 g/dl de hemoglobina ou hematócrito entre 33% e 36%. Após alcançar o alvo, os exames devem ser exigidos trimestralmente.



3.1. Apresenta saturação da transferrina acima de 50% e/ou a ferritina sérica superior a 800 ng/ml?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Recomenda-se suspender temporariamente a administração de ferro intravenoso. Após retorno dos valores de ferritina sérica para menos de 500 ng/ml e/ou da saturação da transferrina para menos do que 50% recomenda-se reiniciar a administração do ferro com 50% da dose anterior.

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Eritropoetina:1) hipertensão, 2) fadiga, 3) cefaléia, 4) febre, 5) edema, 6) dor no peito, 7) taquicardia, 8) náuseas, 9) vômitos, 10) diarréia, 11) artralgias, 12) astenia, 13) infarto do miocárdio, 14) convulsões, 15) falta de ar, 16) *rash* cutâneo, 17) reações de hipersensibilidade

Sacarato de hidróxido de ferro III: 1) reações alérgicas, 2) dor abdominal, 3) dor muscular, 4) febre, 5) dor de cabeça, 6) gosto metálico, 7) náuseas, 8) vômitos, 9) hipotensão, 10) visão dupla, 11) sensação de desconforto, 12) cansaço, 13) dor de cabeça, 14) formigamentos, 15) distúrbios gastrointestinais

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

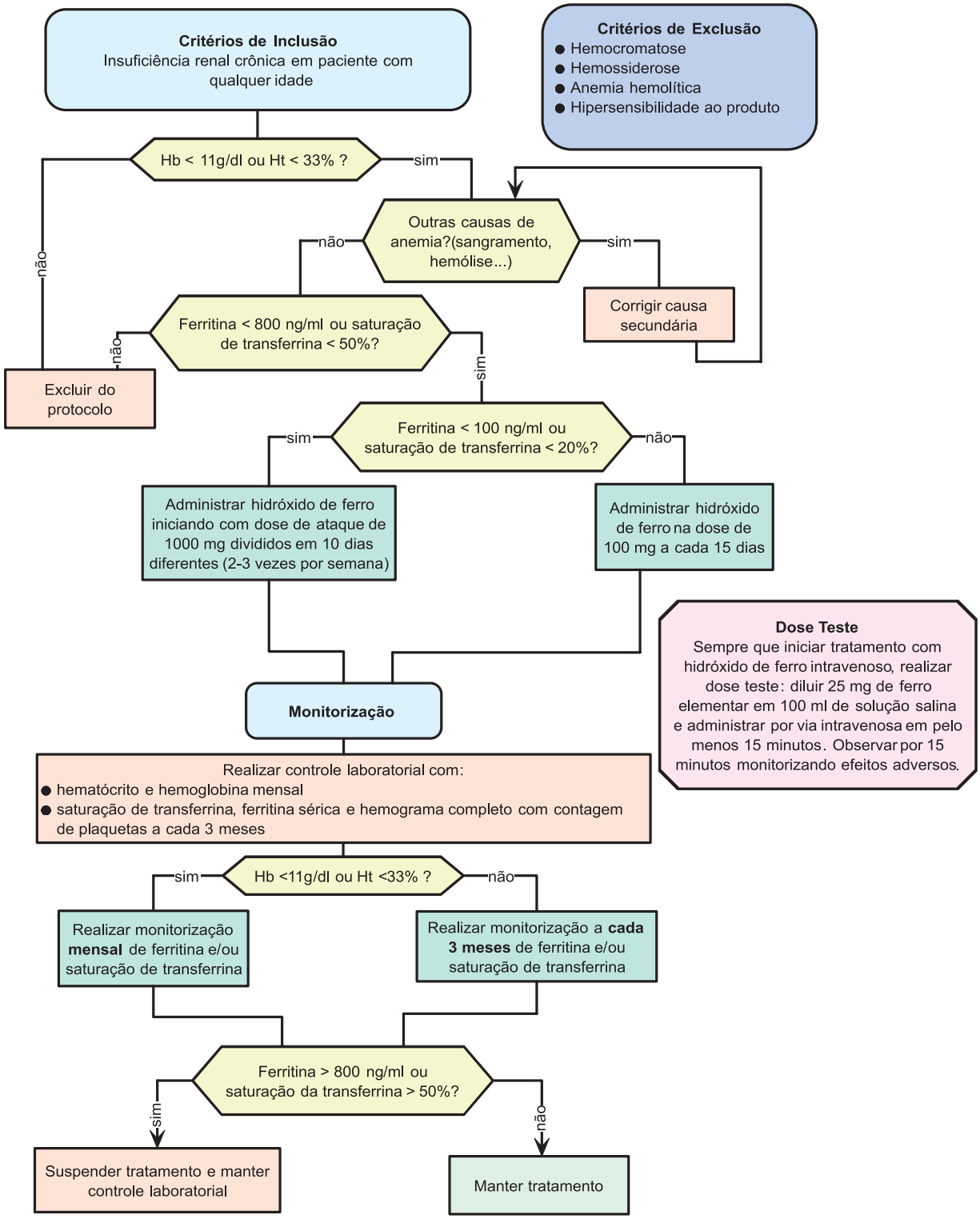
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:



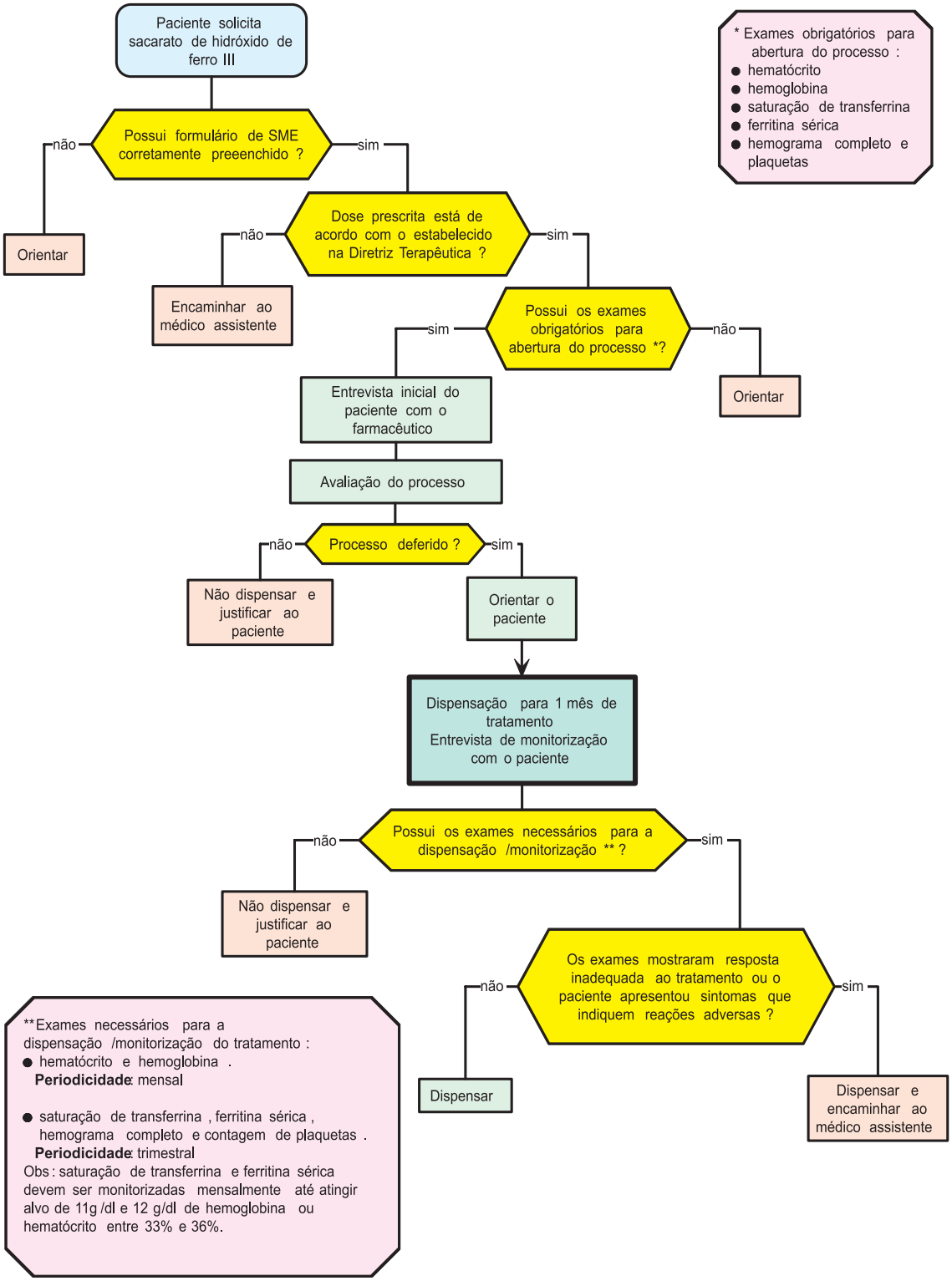
Fluxograma de Tratamento da Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica

Hidróxido de Ferro III



Fluxograma de Dispensação de Sacarato de Hidróxido de Ferro III

Anemia em Pacientes com Insuficiência Renal Crônica



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 ORIENTAÇÕS VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

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

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o frasco protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Mantenha o medicamento na embalagem original, protegido da luz.

2. NA HORA DE APLICAR O MEDICAMENTO

- Procure orientação de seu médico sobre onde será feita a aplicação do medicamento já que ele será administrado em ambiente hospitalar, sob supervisão médica ou de enfermagem.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis tais como: dor abdominal, reações alérgicas, dor muscular, febre, dor de cabeça, gosto metálico, náuseas, vômitos, pressão baixa, visão dupla, sensação de desconforto, cansaço, formigamentos, distúrbios gastrointestinais.
- Se estes ou outros sintomas aparecerem, comunique ao seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. 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 a sua saúde.

5. 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.
- Para a realização dos exames de ferritina sérica e saturação de transferrina suspenda por 7 a 10 dias a administração do ferro intravenoso. Converse com seu médico.

6. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
  - exames de laboratório: hematócrito, hemoglobina, saturação de transferrina, ferritina sérica (em alguns casos os exames podem ser apresentados trimestralmente: procure orientação do farmacêutico).
- A cada 3 meses também são necessários os seguintes exames: hemograma completo e contagem de plaquetas.

7. EM CASO DE DÚVIDAS

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

8. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Termo de Consentimento Informado
Sacarato de Hidróxido de Ferro III

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento HIDRÓXIDO DE FERRO, preconizado para o tratamento da anemia por deficiência de ferro.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora da anemia;
- melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida;
- redução da morbimortalidade na insuficiência renal crônica;
- otimização da dose de eritropoetina.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicação classificada na gestação como fator de risco C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade (alergia) a ferro, hemocromatose, talassemia, anemia falciforme, anemia hemolítica e anemia associada a leucemias;
- ocorrência de efeitos adversos locais, tais como dor no local de administração, alteração da coloração da pele, inflamação local com linfadenomegalias (ínguas) inguinais, dor em quadrantes inferiores abdominais;
- ocorrência de toxicidade sistêmica ocorre em 0,5% a 0,8%. Essas incluem reações que ocorrem logo após a injeção, tais como cefaléia, dores osteomusculares, hemólise, taquicardia, calorões, náuseas, vômitos, falta de ar, hipotensão, tonturas e colapso circulatório (reações mais comuns com uso intravenoso do que intramuscular);
- possibilidade de reações tardias (em relação com a administração), tais como tonturas, síncope, febre, calafrios, vermelhidão cutânea, urticária, dores pelo corpo, encefalopatia, convulsões, linfadenopatia generalizada, reação leucemóide;
- possibilidade de reação anafilactóide grave com óbito (uma para cada 4 milhões de doses administradas);

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso, sempre que o paciente for menor de 18 anos):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

a) o preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento dos medicamentos;

b) este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e outra com o paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Artrite Reumatóide

Antiinflamatórios Não-Esteroidais, Prednisona, Antimaláricos, Sulfasalazina, Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Ciclosporina, Infliximab

Portaria SAS/MS nº 865, de 05 de novembro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

Artrite reumatóide é uma desordem auto-imune, de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e do osso[1]. Quando apresenta envolvimento multissistêmico, a morbidade e a gravidade da doença são maiores. A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico flutuante, com períodos de melhora e exacerbação dos sintomas articulares. A prevalência estimada é de 1%[1,2], com incidência de 36:100.000 em mulheres e de 14:100.000 em homens[3].

A atividade da doença leva em consideração 4 fatores básicos[4]:

- avaliação dos sintomas e estado funcional: graduação da dor articular, rigidez matinal e severidade da fadiga;
- avaliação do envolvimento articular e manifestações extra-articulares: as articulações devem ser avaliadas quanto ao edema, dolorimento, perda de movimento e deformidade. Manifestações extra-articulares, incluindo manifestações sistêmicas como febre, anorexia, náuseas e perda de peso, devem ser investigadas;
- marcadores laboratoriais: proteína C reativa e velocidade de eritrossedimentação (reatores de fase aguda) são marcadores inespecíficos que refletem grau de inflamação sinovial;
- estudos radiológicos: acompanhamento com radiografias após 6 a 12 meses de tratamento e sua comparação com as basais podem indicar atividade da doença (desenvolvimento ou piora de osteopenia e/ou erosões articulares e redução do espaço articular são indicativos de atividade da doença).

Quanto à severidade da doença, a artrite reumatóide costuma ser dividida em:

- leve: paciente apresenta artralgias, em pelo menos 3 articulações com sinais de inflamação, nenhuma doença extra-articular, fator reumatóide costumeiramente negativo, elevação dos reatores de fase aguda e nenhuma evidência de erosão ou perda de cartilagem ao estudo radiográfico;
- moderada: paciente com 6 a 20 articulações acometidas, comumente a doença é restrita a articulações, elevação de reatores de fase aguda, positividade do fator reumatóide, evidência de inflamação ao estudo radiográfico;
- grave: mais de 20 articulações persistentemente acometidas, elevação dos reatores de fase aguda, anemia de doença crônica, hipoalbuminemia, fator reumatóide positivo, estudos radiográficos demonstrando erosões e perda de cartilagem e doença extra-articular.

Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa, Paulo D. Picon, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Carlos Alberto von Mühlen
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

2. CLASSIFICAÇÃO CID10

- M05.- Artrite reumatóide soro-positiva
- M06.- Outras artrites reumatóides

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais característicos, dados laboratoriais e achados radiológicos[1].

3.1. Critérios diagnósticos de artrite reumatóide

3.1.1. Orientação para Classificação

a) quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo artrite reumatóide;
b) pacientes com dois ou três critérios não são excluídos da possibilidade do futuro desenvolvimento da doença, não sendo considerados para inclusão neste protocolo.

*3.1.2. Critérios **

a) rigidez matinal: rigidez articular e periarticular durando pelo menos 1 hora antes de máxima melhora;
b) artrite em 3 ou mais áreas: pelo menos 3 áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular;
c) artrite de articulações das mãos (interfalangianas proximais ou metacarpofalangianas) ou punhos;
d) artrite simétrica: comprometimento simultâneo bilateral;
e) nódulos reumatóides: nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfície extensora ou região justarticular;
f) fator reumatóide sérico;
g) alterações radiológicas: erosões localizadas ou osteopenia justarticular em radiografias de mãos e punhos.

* Critérios: “a” até “d” devem estar presentes por, pelo menos, 6 semanas. O médico deve ter observado os critérios “b” até “e”.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Para inclusão no Protocolo de Tratamento o paciente deve preencher os critérios diagnósticos relacionados no item 3. Radiografia de mãos e punhos e fator reumatóide são necessários caso o paciente não apresente os quatro critérios clínicos descritos acima. VSG e proteína C reativa são necessários para acompanhamento da resposta terapêutica.

5. TRATAMENTO

O manejo do paciente varia de acordo com o estágio da doença, sua atividade e severidade, devendo-se ser mais agressivo no tratamento quanto mais agressiva for a doença[1,2,5]. Medidas não- farmacológicas são de extrema importância, principalmente a educação do paciente em relação a sua doença.

Para casos leves, o uso de antiinflamatórios não-esteróides pode ser feito inicialmente de forma isolada. É aconselhável, entretanto, o uso de drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) desde o momento do diagnóstico.

Para casos refratários, o uso de corticosteróides em baixa dose (correspondente a 2,5-10mg de prednisona) pode ser benéfico[6-10].

Em casos avançados em que o componente álgico é importante, o uso de analgésicos simples e/ou antidepressivos tricíclicos pode trazer alívio. O uso de opióides pode se fazer necessário em alguns pacientes[5].

Estudos sobre o uso de drogas modificadores do curso da doença são abundantes.

Uma revisão sistemática que avaliou o uso de hidroxicloroquina observou que ela foi capaz de melhorar, em relação ao placebo, o número de articulações edemaciadas e sensíveis, o escore de dor, a avaliação global pelo paciente e pelo médico e a velocidade de eritrossedimentação[11].

Duas revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e um ensaio clínico subseqüente[12-14]

observaram que a sulfasalazina é mais efetiva do que o placebo em reduzir a atividade da doença e a inflamação articular, o escore de dor e a impressão clínica global.

Metotrexato foi comparado com placebo em uma metanálise que incluiu 5 ensaios clínicos randomizados e 161 pacientes. Benefício foi demonstrado para edema e sensibilidade das articulações, escore de dor, avaliação global pelo paciente e pelo médico e estado funcional[15]. Estudos observacionais[16-19] referem ser o metotrexato a mais bem tolerada das DMCD.

Leflunomida é uma droga relativamente nova que tem demonstrado benefício no tratamento da artrite reumatóide. Em uma metanálise[20], demonstrou melhorar a qualidade de vida e reduzir a progressão radiológica em relação ao placebo.

Azatioprina teve seu benefício associado à diminuição do escore de articulações edemaciadas em uma análise[21]. Seu perfil de efeitos adversos a coloca como uma alternativa quando da não-resposta a outras DMCD.

Benefício sobre estado funcional, sobre o número de articulações edemaciadas e doloridas e sobre redução da progressão radiológica foi demonstrado pela ciclosporina[22]. A toxicidade, entretanto, limita sua utilização para pacientes com doença não-responsiva a outras DMCD.

Ensaios clínicos e metanálises comparando as diversas DMCD entre elas não demonstraram superioridade significativa de nenhuma delas[14,23-28]. A toxicidade das drogas, aliada à sua experiência de uso, norteia a escolha, fazendo com que a hidroxicloroquina, a sulfasalazina e o metotrexato sejam os medicamentos que detêm a melhor relação risco-benefício, sendo assim as preferidas.

5.1. Orientações gerais

Os pacientes portadores de artrite reumatóide deverão ser orientados a:

- participar de grupos de apoio a pacientes artríticos, principalmente aqueles reconhecidos pelo Ministério da Saúde
- participar de programa de proteção articular orientado por terapeuta ocupacional e/ou fisioterapeuta;
- realizar exercícios para preservação de tônus muscular e manutenção da amplitude e função articular, no período intercrises, orientados por fisioterapeuta e/ou educador físico;
- manter repouso articular durante as crises e aplicar gelo.

5.2. Fármacos

5.2.1. Antiinflamatórios não-esteroidais (AINE)

Não existe diferença de eficácia antiinflamatória entre os AINEs atualmente disponíveis. Os inibidores mais seletivos da cicloxigenase 2 (COX-2) estão associados a uma menor incidência de efeitos adversos gastrointestinais quando comparados com AINEs não-seletivos[29,30]. Entretanto, este benefício é perdido quando os pacientes fazem uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico[30]. Redução significativa das taxas de complicações gastrointestinais associadas aos AINEs não-seletivos são conseguidas com a associação de drogas protetoras gástricas (inibidores da bomba de prótons e antagonistas H2)[31].

O uso de inibidores seletivos da COX-2 parece estar associado a um aumento na incidência de fenômenos oclusivos vasculares, tais como infarto do miocárdio, em observação a ser explorada por estudos específicos e no momento sem conclusões definitivas na literatura médica[29].

Desta forma, para pacientes que não sejam portadores de cardiopatia isquêmica, que não estejam fazendo uso de ácido acetilsalicílico e que apresentem alto risco para o desenvolvimento de complicações gastrointestinais (como história prévia de úlcera gastroduodenal documentada, hemorragia digestiva ou perfuração gastroduodenal) pode-se utilizar inibidores da COX-2.

5.2.2. Antimaláricos

Dose: inicia-se com hidroxicloroquina: 400 mg/dia; difosfato de cloroquina: 250 mg/dia, até efeito máximo (usualmente 8-12 semanas). Após, a dose pode ser reduzida pela metade.



Contra-indicação: para pacientes que apresentem alterações retinianas e de campo visual atribuídas a cloroquinas. A incidência de depósitos retinianos é bem menor com o uso da hidroxicloroquina.

Monitorização: o efeito máximo pode levar de 3 a 6 meses; devem ser realizados exames oftalmológicos no início do tratamento e a cada 6 meses, além de contagem de células brancas. Depósitos na córnea não constituem contra-indicação à manutenção do tratamento, já que sofrem reabsorção espontânea mesmo na vigência do uso de antimaláricos. Estas drogas não são hepatotóxicas.

5.2.3. Sulfasalazina

Dose: inicia-se com 0,5 a 1 g/dia aumentando 0,5 g semanalmente até 1 g 3 a 4 vezes ao dia. Depois de alcançado o efeito, em geral após 2 a 3 meses de uso continuado, a dose pode ser reduzida para 2 g/dia em doses divididas para a manutenção.

Contra-indicação: para pacientes com história de hipersensibilidade a sulfas, salicilatos ou a qualquer componente da fórmula da sulfasalazina, portadores de porfiria, obstrução de aparelho digestório ou geniturinário.

Monitorização: o efeito costuma ser alcançado em 1 a 2 meses. Deve haver monitoramento de hemograma (risco de leucopenia e agranulocitose) e provas hepáticas a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses, mensal nos 3 meses subseqüentes e a cada 3 meses após[10]. Monitorizar exame de urina pelo risco de formação de cálculos. Aumentar a ingesta hídrica. Eventualmente alcalinizar a urina com bicarbonato de sódio, 1 colher de sopa ao dia.

5.2.4. Metotrexato

Dose: inicia-se com 7,5 mg/semana, podendo ser aumentada até 25 mg/semana se não houver resposta após 6-8 semanas de tratamento. Havendo resposta, o intervalo de dose pode ser aumentado para cada 2 semanas.

Contra-indicação: para pacientes com insuficiência renal e/ou hepática grave, em pacientes com supressão da medula óssea, em mulheres grávidas e em etilistas.

Monitorização: provas de lesão hepática (ALT, AST), leucograma e contagem de plaquetas devem ser realizados mensalmente. A administração do metotrexato pode ser associada ao uso de ácido fólico (1-2 mg/dia) para minimizar efeitos adversos nos pacientes que os apresentarem[32].

5.2.5. Azatioprina

Dose: inicia-se com 1 mg/kg/dia por 6-8 semanas aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até resposta ou até 2,5 mg/kg/dia.

Contra-indicação: para mulheres grávidas.

Monitorização: leucograma, contagem de plaquetas, bilirrubinas e fosfatase alcalina devem ser realizados.

5.2.6. Leflunomida

Dose: inicia-se nos primeiros 3 dias de tratamento com 100mg ao dia, por via oral. Após o 3º dia, 20mg ao dia. Alguns pacientes respondem de forma consistente à dose de 10 mg ao dia. A dose pode também ser diminuída para 10 mg ao dia para pacientes que não tolerem os 20 mg.

Contra-indicação: para mulheres grávidas.

Monitorização: devem ser avaliadas as transaminases (ALT, AST) antes do início do tratamento e mensalmente durante a fase inicial. Permanecendo normais, pode haver aumento do intervalo da monitorização.

5.2.7. Ciclosporina

Dose: inicia-se com 2,5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 tomadas. A dose pode ser aumentada em 0,5-0,75 mg/kg/dia se não houver resposta adequada em 8 semanas de tratamento. Novo incremento da dose pode ser realizado na 12ª semana de tratamento, se necessário, com uma dose máxima de 4 mg/kg/dia. Não havendo resposta até a 16ª semana deve ser considerada falha terapêutica.

Contra-indicação: para pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade.

Monitorização: devem ser avaliadas a pressão arterial sistêmica e função renal (creatinina) no início do tratamento. Estas avaliações devem ser repetidas a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento. 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 descontinuado.

5.2.8. Infliximab

Dose: inicia-se com 3 mg/kg administrados via intravenosa, seguida da mesma dose (3 mg/kg) na 2ª e 6ª semanas e, após, a cada 8 semanas. Deve sempre ser utilizado conjuntamente com metotrexato[5].

Contra-indicação: para mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em vigência de infecção ativa ou em pacientes com alto risco para o desenvolvimento de infecções (úlcera crônica de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses [ou indefinidamente se em prótese que não foi retirada], infecções pulmonares persistentes ou recorrentes, esclerose múltipla, tuberculose não adequadamente tratada), em pacientes com doenças malignas atuais ou passada (menos de 10 anos).

Monitorização: acompanhar o surgimento de sinais de infecção, principalmente tuberculose.

5.3. Tratamento da artrite reumatóide leve[33]

5.3.1. Tratamento inicial

- Uso de AINE
- Analgésicos comuns (paracetamol) conforme necessidade
- O uso de DMCD (antimaláricos ou sulfasalazina)

5.3.2. Sem controle após 4 semanas de tratamento

- Troca de AINE
- Uso de corticosteróides intra-articular se pauciarticular (poucas articulações acometidas)

5.3.3. Sem controle após 3-5 semanas

- Tratamento como AR moderada

5.4. Tratamento da artrite reumatóide moderada[34]

5.4.1. Tratamento inicial

- Uso de AINE
- Uso de DMCD (antimaláricos, sulfasalazina ou metotrexato)
- Analgésicos comuns (paracetamol), conforme necessidade

5.4.2. Sem controle após 4 semanas de tratamento

- Troca de AINE
- Uso de corticosteróides intra-articular se pauciarticular

5.4.3. Sem controle após 3-5 semanas de tratamento

- Associa-se prednisona 7,5 mg/dia enquanto se aguarda por efeito máximo das DMCDs, tentando reduzir a dose após controle clínico.

5.4.4. Sem controle após período de efeito máximo da DMCD

- Tratamento como AR grave

5.5. Tratamento da artrite reumatóide grave[34]

5.5.1. Tratamento inicial

- Uso de AINE
- Uso de DMCD (metotrexato)
- Analgésicos comuns (paracetamol), conforme necessidade



5.5.2. Se o paciente está febril, ou apresenta deterioração rápida apesar do tratamento

- Associa-se prednisona 5-20 mg/dia com redução da dose após 8-12 semanas, objetivando manter dose inferior a 10 mg/dia.

5.5.3. Não havendo resposta ao metotrexato em doses adequadas ou havendo contra-indicação para seu uso

- Utiliza-se a associação de sulfasalazina e antimaláricos, ou
- Azatioprina isoladamente, ou
- Leflunomida isoladamente, ou
- Ciclosporina isoladamente

5.5.4. Se não houver resposta a pelo menos dois esquemas de tratamento anteriores

- Utilizam-se associações de DMCD
  - Metotrexato + antimaláricos, ou
  - Metotrexato + sulfasalazina, ou
  - Metotrexato + sulfasalazina + antimaláricos, ou
  - Metotrexato + ciclosporina, ou
  - Metotrexato + leflunomida

5.5.5. Se não houver resposta ao uso de pelo menos uma das associações do item 5.5.4

- Utiliza-se infliximab associado a metotrexato.

5.6. Benefícios esperados

- Alívio dos sintomas, diminuição de morbidade e de perda funcional.

5.7. Tempo de tratamento e critérios de interrupção de tratamento

O tratamento com antiinflamatórios deve ser mantido enquanto se observarem sinais inflamatórios e/ou o paciente apresentar dores articulares.

O uso de DMCD deve ser mantido indefinidamente.

Os antagonistas do Fator de Necrose Tumoral devem ser suspensos temporariamente frente a gravidez e durante infecções graves. Devem ser suspensos indefinidamente se ocorrerem efeitos adversos significativos (desenvolvimento de malignidade, toxicidade grave relacionada à droga) ou se não houver resposta clínica significativa em 3 meses de tratamento[5].

6. MONITORIZAÇÃO

Além da monitorização dos efeitos adversos dos medicamentos deve ser realizada a monitorização da atividade da doença, conforme abordado na Introdução deste Protocolo.

7. COMITÊ DE ESPECIALISTAS

O Gestor Estadual poderá constituir um Comitê Estadual de Especialistas para avaliação dos casos complicados em que a associação de duas ou mais DMCD estiverem indicadas ou o uso de antagonistas do fator de necrose tumoral for necessário.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios e riscos deste tratamento, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lipski PE. Rheumatoid arthitis. In. Harrison´s Principles of Internal Medicine. International edition, 14th ed., 1998.
2. ACR Clinical Guidelines Commettee. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthitis & Rheumatism 2002; 46:328-46.
3. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdon: results from the Norfolk Arthritis Register. Br J Rheumatol 1994;33:735-39

4. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, *et al.* American College of Rheumatology Preliminary definition of inprovement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995;38:727-35
5. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. www.nice.org.uk em junho de 2002.
6. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
7. Criswell LA, Saag KG, Sems KM, Welch V, Shea B, Wells G, Suarez-Almazor, ME. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
8. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of short-term low-dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. BMJ 1998;316:811-18.
9. Kirwan JR. Arthritis and rheumatism concil low dose glucocorticoid study group: the effect of glucocorticoids on joint destruction in rraa. N Engl J Med 1995;333:142-46.
10. Hickling P, Jacoby RK, Kirwan JR. Joint destruction after glucocorticoids are withdrawn in early rraa. Br J Rheumatol 1998;37:930-36.
11. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
12. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
13. Weinblatt ME, Reda D, Henderson W, Giobbie-Hurder A, Williams D, Diani A, Docsa S. Ssulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. J Rheumatol 1999;26:2123-30.
14. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared to placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial. Lancet 1999; 353:259-66.
15. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
16. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting anti-rheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14 year prospective evaluation of 1017 starts. J Rheumatol 1990; 17:994-1002.
17. Pincus T, Marcum SB, Callahan LF. Long-term drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. J Rheumatol 1992;19:1885-94.
18. Fries JF, Williams CA, Ramey D, Bloch DA. The relative toxicity of disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Rheum 1993;36:297-306.
19. Suarez-Almazor ME, Soskoine CL, Saunders LD, Russell AS. Use of a second-line drugs in the treatment of rheumatoid arthritis in Edmonton, Alberta: patterns of prescription and long-term effectiveness. J Rheumatol 1995;22:836-43.
20. Hewitson PJ, DeBroe S, McBride A, Milne R. Leflunomide and rheumatoid arthritis: a systematic review of effectiveness, safety and cost implications. J Clin Pharm Ther 2000; 25:295-302.
21. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
22. Wells G, Haguenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell R. Cyclosporin for Rheumatoid Arthritis. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
23. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis: results of two meta-analysis. Arthritis Rheum 1990; 33:1449-61.
24. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. Use of short-term efficacy/toxicity trade-offs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of published clinical trials. Arthritis Rheum 1992; 35:1117-25.
25. Gotzsche PC, Podenphant J, Olesen M, Haiberg P. Meta-analysis of second-line drugs: sample size bias and uncertain benefit. J Clin Epidemiol 1992; 45:587-94.
26. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Wells G, Shea B, Tugwell R. Meta-analysis of placebo controlled trials of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Arthritis Rheum 1998; 41:S153
27. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 1999;159:2542-50.
28. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulus IA, Politi EN, Georgiou PE. Cyclosporin A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective randomized 24-month study. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:695-701.
29. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1520-08.
30. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vc nonsteroidal antiinflamatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. JAMA 2000; 284:1247-55.
31. Roston A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Uptodate Software.
32. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
33. Harris ED, Schur PH, Maine RN. Treatment of active rheumatoid arthritis – I. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA 2001.
34. Harris ED, Schur PH, Maine RN. Treatment of active rheumatoid arthritis – II. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Wellesley, MA 2001.



Ficha Farmacoterapêutica

Artrite Reumatóide - Sulfasalazina, Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Ciclosporina e Infliximab

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Primeira vez que faz tratamento para artrite reumatóide?

☐ sim ☐ não ➔ Quais os medicamentos anteriormente utilizados?

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Tempo de tratamento

Obs.: Para dispensação de infliximab, paciente não pode ter respondido a pelo menos uma das seguintes associações:

a) Metotrexato + antimaláricos
b) Metotrexato + sulfasalazina
c) Metotrexato + sulfasalazina + antimaláricos
d) Metotrexato + leflunomida

2.2. Possui contra-indicação para o uso de um antiinflamatório não-esteroidal?

☐ Hipersensibilidade
☐ Doenças inflamatórias no trato gastrointestinal (Crohn, diverticulite, úlcera péptica, colite ulcerativa)
☐ Desordens de coagulação

☐ não ➔ preferencialmente tratamento inicial deve ser um antiinflamatório não-esteroidal simples. Encaminhar a dispensação básica de medicamentos.
☐ sim ➔ apresentar laudo de comprovação da patologia acima assinalada

2.3. Em caso de solicitação de inibidores seletivos da COX-2: possui intolerância comprovada aos outros AINE's?

☐ não ➔ preferencialmente 1° escolha deve ser um antiinflamatório não-esteroidal simples
☐ sim ➔ apresentar laudo de comprovação da intolerância (história prévia de úlcera gastro-duodenal, hemorragia digestiva ou perfuração gastro-duodenal)

2.4.Paciente usa de ciclosporina? ☐ não ☐ sim ➔ Aconselhar verificação da pressão arterial periodicamente.

2.5. Paciente usa de sulfasalazina? ☐ não ☐ sim ➔ Aconselhar aumento da ingestão hídrica.

2.6. Paciente participa de grupos de apoio/programa de proteção articular a pacientes artríticos?
☐ sim
☐ não ➔ Orientar/encaminhar a um grupo de apoio/programa de proteção a pacientes artríticos.

2.7. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

2.8. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.9. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tipo de reação

2.10. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim ➔ Desaconselhar o uso ao longo do tratamento.

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Sulfasalazina

Exames	Inicial	1° mês		2° mês		3° mês		4º mês	5º mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data												
Hemoglobina												
VCM												
Leucócitos												
Neutrófilos												
Linfócitos												
ALT												
AST												

Azatioprina

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4º mês	5º mês	6° mês	12° mês
Data								
Hemoglobina								
VCM								
Leucócitos								
Neutrófilos								
Linfócitos								
Plaquetas								
Bilirrubinas								
Fosfatase alcalina								

Leflunomida

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	6º mês	12º mês	18° mês	24° mês
Data								
ALT								
AST								

Metotrexato

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4º mês	5º mês	6° mês	12° mês
Data								
Leucócitos								
Plaquetas								
ALT								
AST								

Ciclosporina

Exames	Inicial	1° mês		2° mês		3° mês		6º mês	12º mês	18° mês	24° mês
Data											
Creatinina											

3.1. Apresentou valores alterados?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas

Sulfassalazina: 1) dor de cabeça, 2) dores articulares, 3) febre, 4) coceiras, 5) erupções cutâneas, 6) sensibilidade aos raios solares, 7) perda de cabelo, 8) dor nos ossos, 9) dores abdominais, 10) náuseas, 11) vômitos, 12) perda de apetite, 13) diarréia, 14) fezes com sangue, 15) tonturas, 16) rinite, 17) cansaço, 18) sangramentos, 19) falta de ar, 20) tosse, 21) dificuldade para engolir

Azatioprina: 1) náuseas, 2) vômitos, 3) diarréia, 4) dor abdominal, 5) fezes com sangue, 6) febre, 7) calafrios, 8) diminuição do apetite, 9) vermelhidão da pele, 10) perda de cabelo, 11) aftas, 12) dores articulares, 13) problemas de visão, 14) falta de ar, 15) pressão baixa

Ciclosporina: 1) disfunção renal, 2) tremores, 3) aumento da quantidade de pêlos no corpo, 4) pressão alta, 5) hipertrofia gengival, 6) formigamentos, 7) dor no peito, 8) infarto do miocardio, 9) batimentos rápidos do coração convulsões, 10) confusão, 11) ansiedade, 12) depressão, 13) fraqueza, 14) dores de cabeça, 15) unhas e cabelos quebradiços, 16) coceira, 17) espinhas, 18) náuseas, 19) vômitos, 20) perda de apetite, 21) gastrite, 22) úlcera péptica, 23) soluços,



24) inflamação na boca, 25) dificuldade para engolir, 26) hemorragia, 27) prisão de ventre, 28) desconforto abdominal, 29) calorões, 30) dores no corpo, 31) disfunção respiratória, 32) sensibilidade aumentada a temperatura, 33) reações alérgicas, 34) ginecomastia

Leflunomide: 1) pressão alta, 2) dor no peito, 3) palpitações, 4) varizes, 5) infecções respiratórias, 6) tosse, 7) faringite, 8) rinite, 9) sinusite, 10) falta de ar, 11) sangramento nasal, 12) diarréia, 13) náuseas, 14) vômitos, 15) perda de apetite, 16) gastrite, 17) dor abdominal, 18) azia, 19) gazes, 20) aftas, 21) prisão de ventre, 22) desconforto abdominal, 23) sangramento nas fezes, 24) infecção por fungos na boca, 25) boca seca, 26) alterações dentárias, 27) distúrbios do paladar, 28) infecções do trato urinário, 29) ansiedade, 30) depressão, 31) fraqueza, 32) dores de cabeça, 33) tonturas, 34) febre, 35) sonolência, 36) distúrbios do sono, 37) formigamentos, 38) alteração da cor e queda de cabelo, 39) alergias de pele, 40) coceira, 41) pele seca, 42) espinhas, 43) hematomas, 44) alterações das unhas, 45) diabete mélito, 46) hiperlipidemia, 47) hipertireoidismo, 48) desordens menstruais, 49) dores pelo corpo, 50) alteração da visão

Infliximab: 1) Depressão, 2) confusão, 3) agitação, 4) nervosismo, 5) sonolência, 6) tonturas, 7) dores de cabeça, 8) distúrbios de visão, 9) vermelhidão, 10) aumento da pressão, 11) diminuição da pressão, 12) reações alérgicas de pele, 13) falta de ar, 14) infecções respiratórias, 15) náuseas, 16) diarréia, 17) dor abdominal, 18) coceiras, 19) pele seca, 20) dor muscular, 21) dor nas articulações, 22) infecções no trato urinário, 23) dor no peito, 24) calorões, 25) calafrios, 26) tremores

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

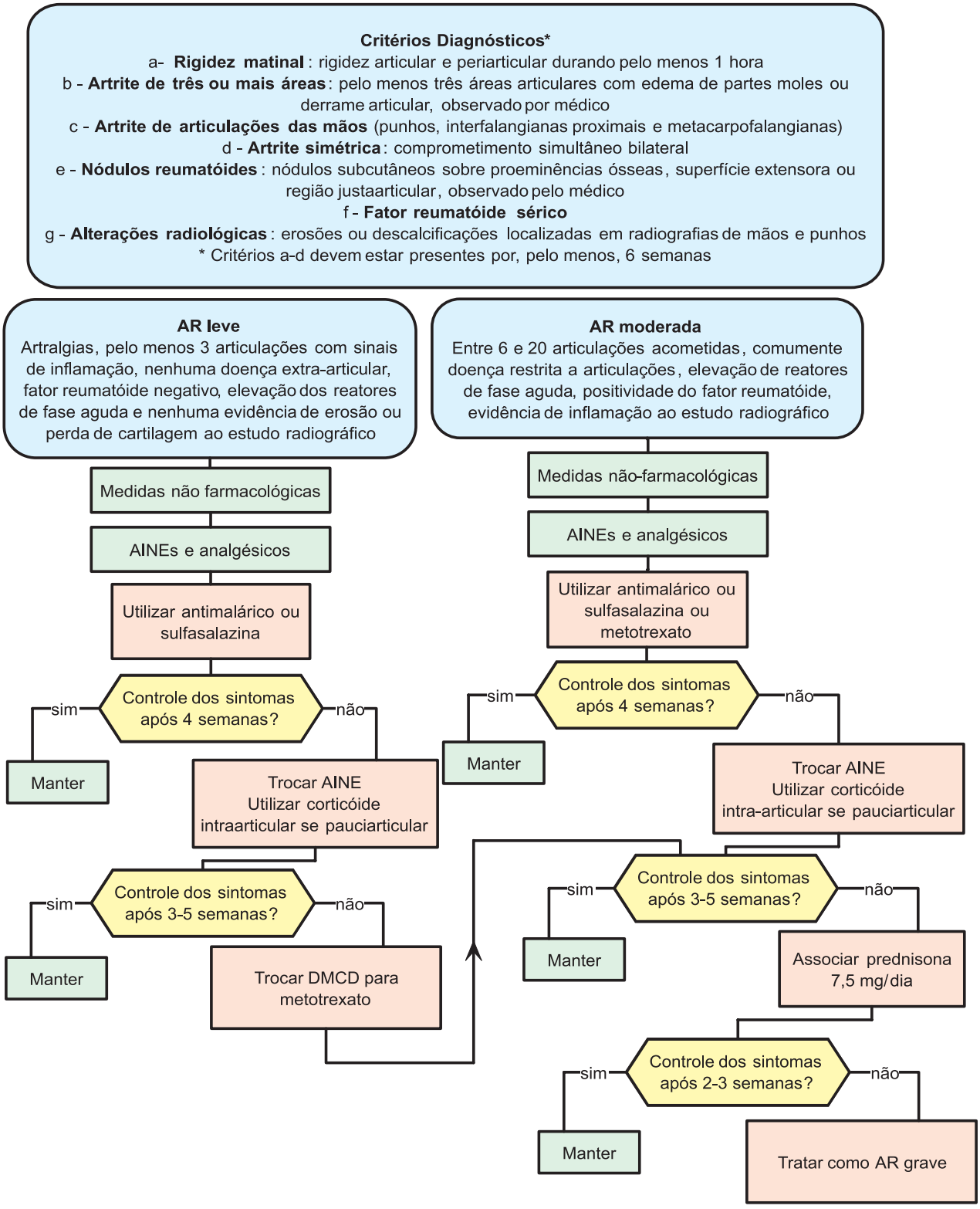
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:



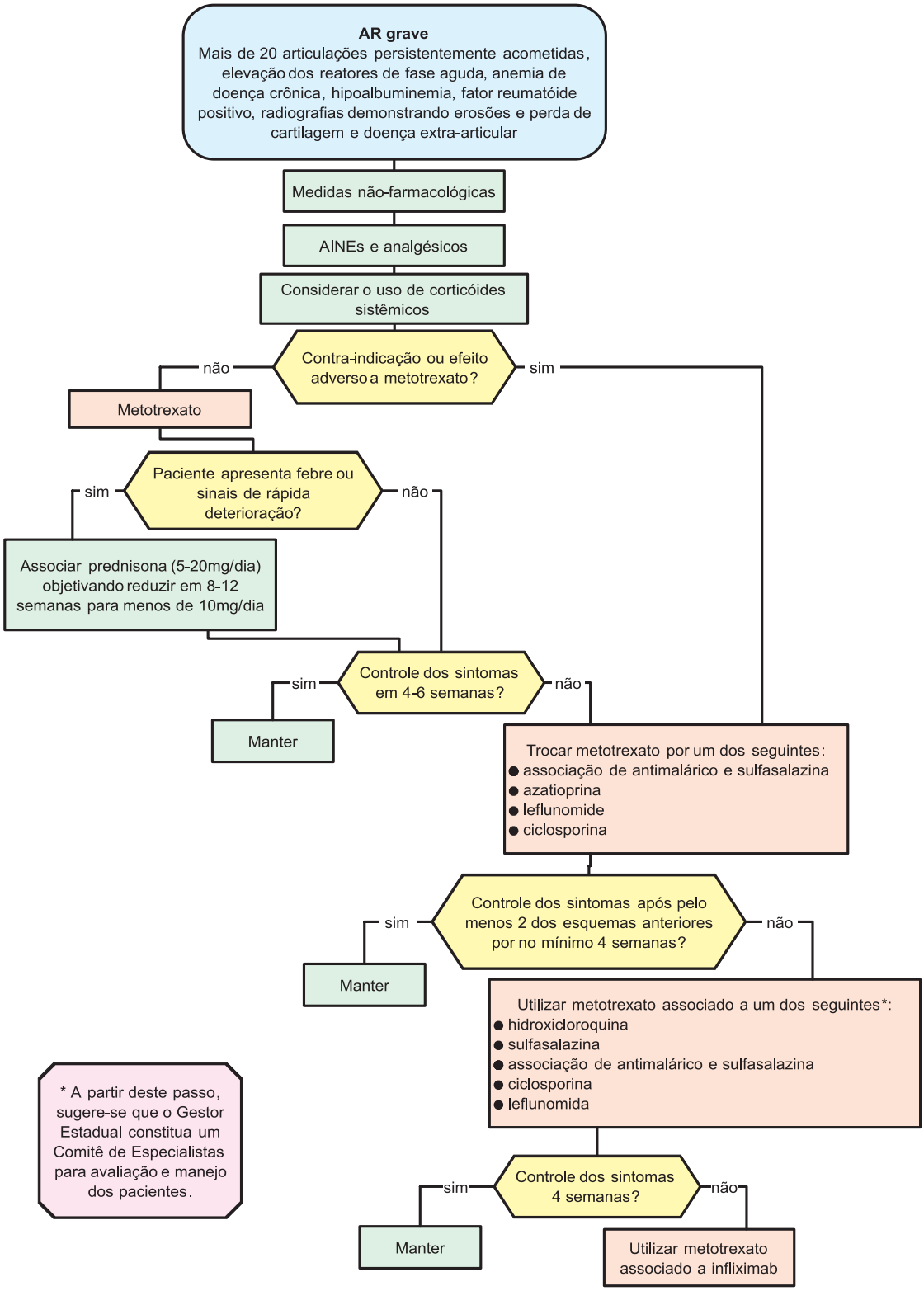
Fluxograma de Tratamento da Artrite Reumatóide

Sulfassalazina, Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Ciclosporina, Infliximab



Fluxograma de Tratamento da Artrite Reumatóide

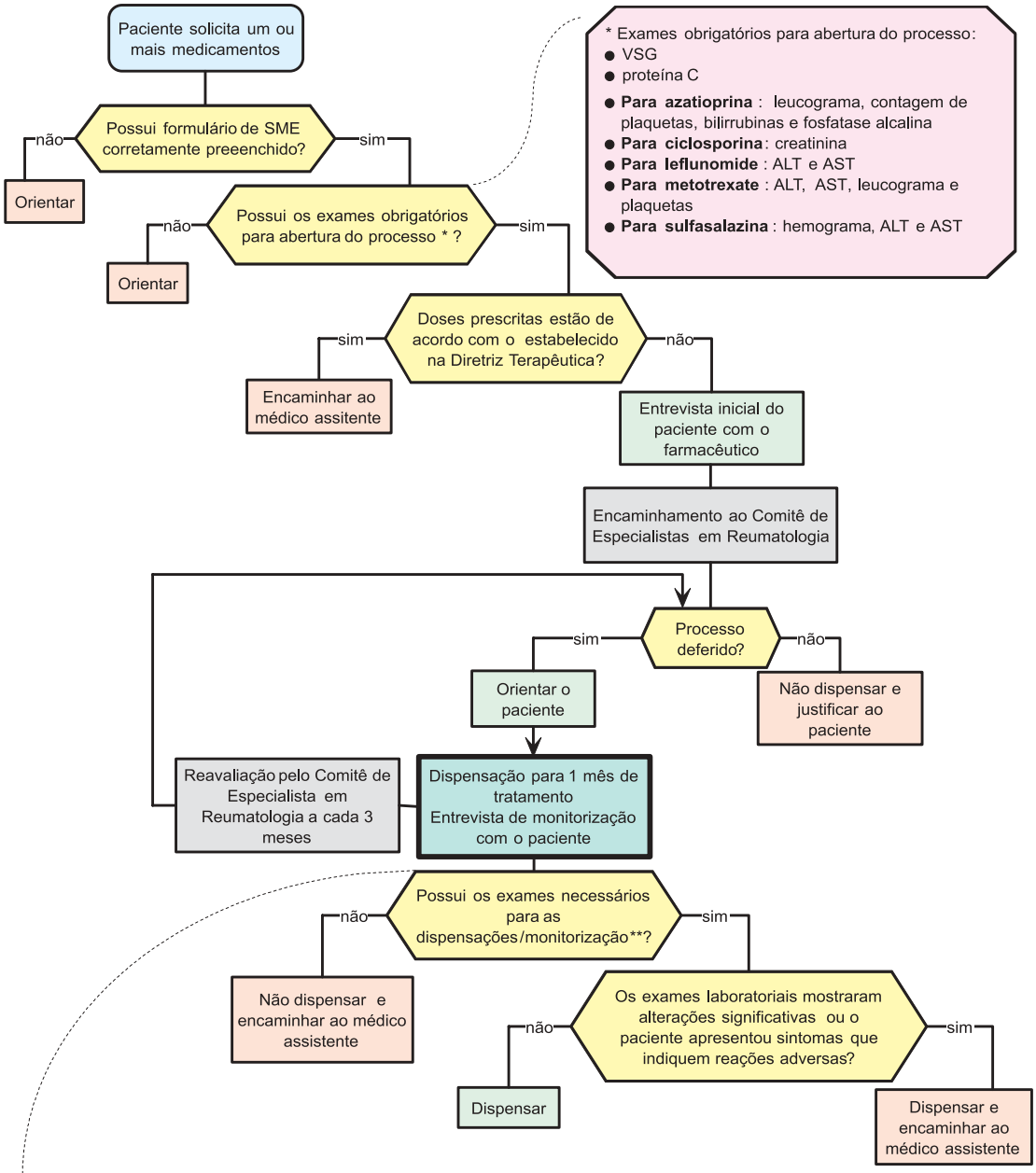
Sulfassalazina, Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Ciclosporina, Infliximab



Fluxograma de Dispensação de Sulfasalazina, Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Ciclosporina e Infliximab

Artrite Reumatóide

Obs. As requisições de antiinflamatórios não-esteroidais, prednisona e antimaláricos, que constam neste Protocolo, devem ser encaminhadas para a dispensação básica de medicamentos.



** Exames necessários para as dispensações/monitorização do tratamento:
- **Azatioprina** : leucograma, plaquetas, bilirrubinas e fosfatase alcalina **Periodicidade** : a cada mês.
- **Ciclosporina**: creatinina. **Periodicidade** : a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, a cada mês.
- **Leflunomide** : ALT e AST. **Periodicidade** : a cada mês.
- **Metotrexate** : ALT, AST, leucograma e plaquetas. **Periodicidade** : a cada mês
- **Sulfasalazina** : hemograma, ALT, AST. **Periodicidade** : a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento, mensalmente nos 3 meses subseqüentes e, após, a cada 3 meses. EQU. **Periodicidade** : a cada 6 meses

Guia de Orientação ao Paciente

☐ Sulfassalazina ☐ Metotrexate ☐ Azatioprina ☐ Leflunomide ☐ Ciclosporina

ESTE É UM GUIA SOBRE OS MEDICAMENTOS QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO AS DICAS VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

OS MEDICAMENTOS PODEM SER UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA **ARTRITE REUMATÓIDE**, UMA DOENÇA CARACTERIZADA PELA INFLAMAÇÃO E DEFORMAÇÃO DAS ARTICULAÇÕES.

1. SOBRE O MEDICAMENTO

- Guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome os medicamentos durante ou após as refeições, sempre com bastante líquido. O importante é fixar o horário e seguir sempre o mesmo esquema.
- ☐ SULFASSALAZINA: em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**
- ☐ AZATIOPRINA: se você usa uma vez ao dia, em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.** Se você toma várias vezes ao dia, em caso de esquecimento, tome o quanto antes, ou então aguarde para tomar no próximo horário a dosagem dobrada.
- ☐ CICLOSPORINA: em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada dentro de 12 horas. Caso contrário, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**
- ☐ LEFLUNOMIDE: em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada o quanto antes. Caso contrário, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**
- ☐ METOTREXATO: em caso de esquecimento de uma dose, tome-a imediatamente. Na próxima semana tome no dia usual. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- ☐ Sulfassalazina: podem aparecer dores abdominais, dores de cabeça, reações alérgicas na pele, náuseas, vômitos, cansaço, fraqueza, sensibilidade aumentada da pele à luz solar.
- ☐ Azatioprina e Ciclosporina: podem aparecer dores abdominais, náuseas, vômitos, dores de cabeça, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar, pressão baixa, aparecimento de bolhas.
- ☐ Leflunomida: podem aparecer diarréia, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, dor abdominal, azia, gazes, ulcerações na boca, desconforto abdominal, dor para urinar, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, tonturas, febre, sonolência, distúrbios do sono, formigamentos, alergias de pele, coceira, pele seca e espinhas.
- ☐ Metotrexato: pode aparecer enjôo, ulceração gastrointestinal e sangramento, inflamação e perfuração no intestino, infecção bacteriana, toxicidade aguda, vasculite de pele, inflamação de gengiva e cavidade oral, faringite, toxicidade sobre o fígado, pericardite,

problemas pulmonares, necrose de pele, eritema multiforme, queda de cabelo.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento; comunique-se com seu médico imediatamente.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do seu médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso a sua saúde.

5. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o efeito que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou modificar o tratamento.

6. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Estes medicamentos podem causar problemas no feto, podendo nascer um bebê com graves defeitos físicos e mentais. Por isso, em caso de gravidez, comunique-se com seu médico imediatamente.
- Não é recomendada a amamentação durante o tratamento, pois pequenas quantidades de medicamento podem passar para o leite, trazendo problemas para o feto.
- Evite contato com pessoas portadoras de doenças infecciosas.
- Mantenha uma boa higiene bucal e procure fazer revisões com seu dentista durante o tratamento, pois podem ocorrer problemas devido ao uso destes medicamentos.
- Durante o tratamento não faça uso de bebidas alcoólicas, pois pode ser prejudicial à sua saúde.
- Para metotrexato: Evite exposição excessiva ao sol, pois pode desencadear reações alérgicas na pele.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
  - o farmacêutico irá lhe indicar alguns exames laboratoriais para serem encaminhados na próxima dispensação.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Guia de Orientação ao Paciente
Infliximab

ESTE É UM GUIA SOBRE OS MEDICAMENTOS QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO AS DICAS VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO PODE SER UTILIZADO NO TRATAMENTO DAS SEGUINTES DOENÇAS:

☐ **DOENÇA DE CROHN**, UMA DOENÇA QUE CAUSA INFLAMAÇÃO NOS INTESTINOS

☐ **ARTRITE REUMATÓIDE**, UMA DOENÇA QUE CAUSA INFLAMAÇÃO DAS ARTICULAÇÕES.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO
- Guarde este medicamento deve ser guardado na geladeira, mas não deve ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO
- Este medicamento deve ser administrado em nível hospitalar, sob orientação de enfermeira e/ou médico responsável.
- A administração deve ser feita logo após o preparo da medicação. Porções não utilizadas devem ser descartadas.
- Este medicamento requer alguns cuidados no momento da preparação: o pó deve ser dissolvido em 10ml de água estéril e diluído em solução fisiológica.
- Não agite o frasco.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR
- Apesar dos benefícios que o medicamento traz, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis como dores abdominais, tosse, cansaço, coceira, náuseas, vômitos, dores de cabeça, reações alérgicas, febre, calafrios entre outros.
- Se sentir algum desses sintomas, comunique-se com seu médico imediatamente.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Procure a orientação de um profissional da saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

5. DICAS IMPORTANTES
- Em caso de gravidez, comunique-se com seu médico imediatamente.

6. REALIZAÇÃO DE 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. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO
- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR
O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.



Termo de Consentimento Informado

Sulfassalazina, Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Ciclosporina, Infliximab

Eu _____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais, relacionados ao uso dos medicamentos **sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, leflunomida, ciclosporina, infliximab** indicados para o tratamento da **artrite reumatóide.**

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da inflamação das articulações com melhora das dores;
- diminuição da progressão da lesão das articulações com menor chance do ocorrer deformidades articulares.

Fui também claramente informado(a) a respeito dos seguintes potenciais efeitos colaterais, contra-indicações, riscos:

- Medicamentos classificados na gestação como:
  - categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): **sulfasalazina** (no primeiro trimestre)
  - categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): **ciclosporina**, **infliximab**
  - categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): **azatioprina**, **sulfassalazina** (no terceiro trimestre)
  - categoria X (estudos em animais ou em humanos claramente demonstram risco para o bebê que suplantam quaisquer potenciais benefícios, sendo a droga contra-indicada na gestação): **leflunomida**, **metotrexato**
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade (alergia) aos medicamentos;
- risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer) é aumentado, principalmente, com o uso destes fármacos em associação;
- diversos efeitos colaterais podem ocorrer, de acordo com as diferentes drogas:

  ☐ **Metotrexato:** a incidência e severidade dos efeitos adversos, particularmente os hepáticos, parece estar relacionada à freqüência da dose e duração do tratamento. Toxicidade tende a ocorrer menos freqüentemente e ser menos severa com doses semanais do que com doses diárias. Os principais sintomas são: convulsões, encefalopatia, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz (fotossensibilidade), alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e com 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 de trato gastrointestinal, hepatite, cirrose e necrose hepática, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, insuficiência renal, nefropatia, faringites, pneumonite e fibrose pulmonar, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções.

  ☐ **Leflunomida:** pressão alta, dor no peito, palpitações, aumento da freqüência cardíaca, vasculites, varizes, edema, infecções respiratórias, bronquite, tosse, faringite, rinite, sinusite, asma, falta de ar, sangramento nasal, diarréia, hepatite, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, gastroenterite, dor abdominal, azia, gazes, ulcerações na boca, pedra na vesícula, prisão de ventre,

desconforto abdominal, sangramento nas fezes, candidíase oral (infecção por fungos na boca), aumento das glândulas salivares, boca seca, alterações dentárias, distúrbios do paladar, infecções do trato urinário, perda de proteína na urina, dor para urinar, candidíase vaginal (infecção por fungos), alterações da próstata, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, tonturas, febre, sonolência, distúrbios do sono, formigamentos, alteração da cor e queda de cabelo, alergias de pele, coceira, pele seca, espinhas, hematomas, infecções por herpes, alterações das unhas, nódulos subcutâneos, alteração da cor da pele, úlceras de pele, hipocalemia, diabete mélito, hiperlipidemia, hipertireoidismo, desordens menstruais, dores pelo corpo, dor e rigidez nos músculos e articulações, espasmos musculares, artrose, neuralgia, ruptura de tendão, alteração da visão, catarata, conjuntivite, anemia, infecções, alterações da voz.

☐ **Azatioprina:** principais efeitos tóxicos incluem o sistema hematológico e gastrointestinal: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarréia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade.

☐ **Ciclosporina:** principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicerídeos. Outros efeitos são: formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.

☐ **Sulfasalazina:** dores de cabeça, sensibilidade aumentada aos raios solares, formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarréia, 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 no número de plaquetas no sangue, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dores articulares, cansaço, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira).

☐ **Infliximab:** náuseas, diarréia, dor abdominal, vômito e má digestão e azia, dor de cabeça, fadiga, febre, tontura, dor, *rash* cutâneo, prurido, bronquite, rinite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, sinusite, faringite, reativação de tuberculose, reação a infusão, dor no peito, infecções, reações de hiperssensibilidade¸ dor nas articulações, dor nas costas, infecção no trato urinário. Também estão relatados como evento adverso: abscesso, hérnia abdominal, síndrome da angústia respiratória do adulto, aumento das transaminases hepáticas (ALT e AST), anemia, ansiedade, apendicite, arritmia, artrite, bloqueio atrioventricular, azotemia, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, bradicardia, infarto cerebral, câncer de mama, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, celulite, colecistite, colelitíase, confusão, desidratação, delírio, depressão, hérnia diafragmática, falta de ar, disúria, edema, encefalopatia, endometriose, endoftalmite, furunculose, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite colestática, herpes zóster, hidronefrose, pressão alta ou baixa, hérnia de disco intervertebral, inflamação, obstrução intestinal, perfuração intestinal, estenose intestinal, cisto articular, degeneração articular, infarto renal, leucopenia, linfangite, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, mialgia, isque-



mia miocárdica, osteoartrite, osteoporose, isquemia periférica, derrame pleural, dor pleurítica, pneumonia, pneumotórax, edema pulmonar, embolia pulmonar, cálculo renal, insuficiência renal, insuficiência respiratória, nódulos reumatóides, palpitação, insuficiência pancreática, pancreatite, peritonite, pielonefrite, adenocarcinoma de reto, sepse, câncer de pele, sonolência, infartos esplênicos, espondilolistese, esplenomegalia, tentativa de suicídio, desmaios, taquicardia, problemas nos tendões, diminuição de plaquetas, trombose, úlceras, lesão no neurônio motor superior, obstrução ureteral e perda de peso. Pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou da mesma forma ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Asma Grave

Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol, Salmeterol

Portaria SAS/MS nº 12, de 12 de novembro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores caracterizada pela hiper-responsividade das mesmas e pela limitação variável ao fluxo aéreo, sendo geralmente reversível. Na sua etiopatogenia estão envolvidos fatores genéticos (principalmente atopia), ambientais (alergenos) e desencadeantes, como infecções de vias aéreas superiores, medicamentos, exercícios e refluxo gastroesofágico, entre outros.

Trata-se de uma doença muito comum, que afeta aproximadamente 7-10% da população. Segundo dados do *International Study for Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), a estimativa de prevalência no Brasil situa-se em torno de 20%[1]. A asma é responsável, em nosso país, por aproximadamente 350.000 internações hospitalares no SUS por ano[2].

Clinicamente ela se apresenta através de sintomas episódicos, principalmente dispnéia, sibilância, tosse seca e sensação de aperto torácico. Caracteristicamente, esses sintomas são reversíveis tanto espontaneamente quanto após a administração de broncodilatadores. A alteração na função pulmonar pode ser detectada por espirometria que, além de confirmar os achados obstrutivos compatíveis, pode quantificá-los.

O tratamento inclui medidas educacionais sobre a exposição a alergenos e outros desencadeantes específicos, fisioterapia respiratória e terapia medicamentosa. Os objetivos terapêuticos básicos são: minimizar os sintomas que limitam as atividades diárias, prevenir crises recorrentes, diminuir as visitas às emergências e as hospitalizações e manter a função pulmonar o mais próximo possível do normal. Atualmente, recomenda-se que o manejo dos pacientes deve ser baseado no grau de gravidade da doença.

De acordo com a freqüência e a intensidade dos sintomas e com os parâmetros da função pulmonar, pode-se classificar a asma em: intermitente, persistente leve, persistente moderada, persistente grave.

Estima-se que aproximadamente 60% dos casos de asma sejam intermitentes ou persistentes leve, 25-30% moderados e 5-10% graves, sendo que estes últimos são os responsáveis pela maior parte da mortalidade associada à asma.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- J45 Asma
- J45.8 Asma mista
- J45.9 Asma não especificada

3. DIAGNÓSTICO

De acordo com os critérios estabelecidos pelo *Expert Panel of the National Asthma Education and Prevention Program of the National Heart, Lung and Blood Institute*[3], respaldados pelo III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma de 2002[2], são classificados como

Equipe Técnica: Rafael Maffessoni, Alex Gules Mello, Guilherme B. Sander, Paulo D. Picon e Bárbara Corrêa Krug
Consultores: Jussara Fiterman e Paulo de Tarso Roth Dalcin
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

graves os casos que apresentarem qualquer uma das condições indicadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação dos casos de asma grave (III Consenso Brasileiro no Manejo de Asma - 2002)

	Asma Grave
Sintomas	Diários contínuos
Atividades	Limitação diária (sintomas com esforços mínimos)
Crises	Freqüentes e graves com internações com risco de vida.
Sintomas noturnos	> 2 vezes por semana.
Uso de broncodilatadores	≥ 2 vezes por dia.
Função pulmonar (PFE e VEF1)	Pré-broncodilatador < 60% do previsto

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos os pacientes que apresentarem qualquer um dos seguintes critérios:

a) sintomas de asma diários e contínuos;
b) uso de broncodilatador de curta ação pelo menos 2 vezes por dia;
c) espirometria com pico de fluxo expiratório (PFE) ou volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) com menos de 60% do previsto na fase pré-broncodilatador;
d) sintomas noturnos pelo menos 2 vezes por semana;
e) acompanhamento em um centro de referência ou em unidades com médicos capacitados para prestar assistência a pacientes asmáticos.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes com pelo menos um dos seguintes critérios:

a) tabagismo atual, exceto para os impossibilitados de abandonar o vício por retardo mental ou doença psiquiátrica grave;
b) predomínio de doença pulmonar obstrutiva crônica;
c) discordância com os termos expostos no Consentimento Informado;
d) qualquer contra-indicação ao uso dos medicamentos descritos.

6. TRATAMENTO

6.1. Fármacos

Os pacientes classificados como asmáticos graves necessitam fazer uso de um grupo de medicamentos associados para o controle da doença. Os fármacos usados nas crises são os beta-agonistas de curta ação, e os de manutenção são corticóides inalatórios, corticóides sistêmicos e beta-agonistas de longa ação.

O objetivo do tratamento é manter a doença sob controle com a mínima dose possível das medicações e, assim, reduzir a possibilidade de efeitos adversos.

Os corticóides inalatórios são os agentes antiinflamatórios mais potentes disponíveis. Atuam nas fases crônica e aguda do processo inflamatório o qual está amplamente envolvido na fisiopatologia da asma. Com isso, obtêm-se alívio dos sintomas, melhora no fluxo aéreo, diminuição da hiper-responsividade das vias aéreas e prevenção das recorrências. Além disso, podem potencializar os efeitos dos broncodilatadores beta-agonistas. Em pacientes com asma grave, os corticóides inalatórios reduzem a necessidade e a dose dos corticóides orais[4]. Alguns estudos demonstram que o uso desses medicamentos está associado à redução na mortalidade e nas hospitalizações por asma[5]. Os corticóides administrados por via inalatória são os agentes de primeira escolha para os pacientes com asma persistente. Dentre os representantes desse grupo incluem-se dipropionato de beclometasona e budesonida.

Os broncodilatadores beta-agonistas podem ser classificados como de curta ação (fenoterol, salbutamol e terbutalina) e de longa ação (formoterol e salmeterol).

Os de curta ação têm efeito de 6 horas e são usados para o alívio dos sintomas nas exacerbações, enquanto os de longa ação têm efeito de até 12 horas e são empregados para a terapia de manutenção, associados com os corticóides inalatórios. Estes últimos não devem ser utilizados isoladamente. A associação de beta-agonistas de longa ação com corticóides inalatórios promove um melhor controle da asma

(sintomas e função pulmonar) do que se a dose do corticóide fosse aumentada até o dobro[13]. Três ensaios clínicos randomizados envolveram 1.400 pacientes com asma não controlada adequadamente com doses de corticóide inalatório entre 250-2.000 μg/dia de beclometasona ou equivalente e compararam o uso regular de beta-agonista de longa ação com placebo[13]. Os grupos de pacientes que usaram formoterol ou salmeterol obtiveram melhor qualidade de vida e melhor função pulmonar (PEFR e VEF1) do que os que utilizaram placebo.

Pacientes com asma grave necessitam fazer uso concomitante de corticóides sistêmicos para obter controle dos sintomas. No tratamento de manutenção, a dose mínima necessária deve ser administrada, a fim de reduzir os efeitos adversos. Os corticóides sistêmicos mais utilizados são a prednisona e a prednisolona.

Tabela 2 - Esquema de tratamento da asma grave, envolvendo corticóides inalatórios, beta-agonistas de curta e longa ação e corticóides sistêmicos. (III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma)

Gravidade	Alívio	Manutenção
Grave	Beta agonista de curta ação	Corticóide inalatório altas doses + beta-agonistas de longa ação + corticóide sistêmico

6.2. Esquema de Administração

Os corticóides inalatórios podem ser administrados através de diversos dispositivos. A deposição pulmonar dos medicamentos depende do dispositivo e da técnica de uso empregada. A dose ideal deverá ser titulada até a obtenção do controle dos sintomas. Espaçadores acoplados aos aerossóis dosimetrados também aumentam a deposição pulmonar do fármaco e diminuem a deposição na orofaringe, reduzindo os efeitos colaterais locais. Segundo diretrizes da *British Thoracic Society*[6], tanto adultos quanto crianças que estejam em uso de altas doses de corticóides inalatórios, administrados por aerossóis dosimetrados, devem fazer uso de um espaçador, para diminuir os efeitos adversos locais. A escolha de cada dispositivo deve ser individualizada, levando-se em consideração fatores como satisfação, adesão e custo-benefício. Quando bem orientada, a maioria dos pacientes consegue se adaptar com os aerossóis dosimetrados, acoplados ou não aos espaçadores. Para os que não conseguem utilizar adequadamente os aerossóis dosimetrados, a melhor alternativa são os inaladores de pó. Em crianças com menos de 5 anos, os medicamentos inalatórios podem ser administrados através de nebulizadores devido à incordenação para uso dos inaladores. Os agonistas beta-adrenérgicos inalatórios podem ser administrados por aerossol dosimetrado ou por inaladores de pó. Uma revisão sistemática envolvendo 13 estudos randomizados mostrou eficácia similar no controle de episódios agudos de asma em pacientes não hospitalizados com o uso de agonistas beta-adrenérgicos através de inaladores de aerossol com espaçadores ou nebulizadores[13].

6.3. Dosagem

Pacientes com asma grave devem usar corticóides inalatórios em altas doses, ou seja, doses de beclometasona acima de 800 μg/dia em adultos e acima de 400 μg/dia em crianças. É importante enfatizar que o ajuste da dose ideal deve ser baseado no julgamento da resposta ao tratamento, através de critérios clínicos e espirométricos. Uma vez que o controle tenha sido alcançado, recomenda-se usar a menor dose possível para manter os sintomas sob controle e minimizar os efeitos adversos. Após a estabilização dos sintomas, a dose dos corticóides inalatórios pode ser reduzida a aproximadamente 25% a cada 3-6 meses até a menor dose necessária para manter os sintomas controlados. Ensaios clínicos que tiveram como desfechos a redução dos sintomas e melhora do pico de fluxo expiratório demonstraram que a beclometasona e a budesonida alcançaram efeitos comparáveis em doses similares (microgramas), quando administradas por aerossóis dosimetrados[3]. A budesonida, quando administrada por inalador de pó, alcançou efeitos semelhantes aos encontrados com o dobro da dose administrada por aerossol dosimetrado[3].

Tabela 3 - Doses de corticóides inalatórios para adultos e crianças com asma grave[7].

Corticóides	Adultos	Crianças (≤ 12 anos)
Beclometasona	> 800 µg/dia	> 400 µg/dia
Budesonida	1200 µg/dia	> 800 µg/dia

Para os agonistas beta-adrenérgicos as doses utilizadas são as seguintes:

- **salbutamol:** a dose varia de acordo com a necessidade, mas geralmente situa-se em torno 180 µg (2 jatos) aplicados 3-4 vezes por dia. É importante salientar que a falta de um efeito esperado ou a necessidade de doses crescentes para controlar os sintomas requer uma reavaliação da terapia de manutenção.
- **salmeterol:** aerossol: 2 aplicações 12/12 horas (42 µg 12/12 horas)
  pó: 1 cápsula 12/12 horas (50 µg 12/12 horas)
- **formoterol:** pó: 1 cápsula 12/12 horas (12 µg 12/12 horas)

Para os corticóides sistêmicos recomenda-se usar a menor dose possível para manter o paciente com os sintomas controlados (evitando doses acima de 60 mg/dia), podendo-se optar também por esquemas de administração em dias intercalados.

6.4. Efeitos Adversos

Os corticóides inalatórios não são isentos de efeitos indesejáveis, no entanto apresentam uma razão risco-benefício muito melhor do que a obtida com o uso de corticóides orais, teofilina ou mesmo agonistas beta-adrenérgicos de curta ação[8]. Após a inalação, uma grande porção da dose (80-90%) é depositada na orofaringe e então é deglutida e disponibilizada para absorção pela circulação sistêmica. O uso de espaçadores acoplados aos aerossóis dosimetrados e a lavagem da boca após a administração do corticóide por inaladores de pó são medidas que reduzem a deposição da droga na orofaringe, diminuem os efeitos adversos em nível local e reduzem também a absorção sistêmica. Um porção variável de 10-20% da dose inalada é depositada no trato respiratório e também é absorvida pela circulação sistêmica. É importante que pacientes que estejam em uso de doses altas de corticóides inalatórios (>800 µg/dia de beclometasona ou equivalente) sejam acompanhados por um especialista para obterem orientação de uso e monitorização adequadas, visando reduzir a ocorrência de efeitos adversos.

A taxa de ocorrência dos efeitos adversos locais depende da dose, da freqüência de uso e do dispositivo de administração da droga. O efeito adverso mais comum é a disfonia, que acomete aproximadamente um terço dos pacientes tratados e deve-se à irritação dos músculos da laringe. É reversível com a suspensão do tratamento e não é passível de prevenção com o uso de espaçadores. A candidíase oral é comum em pacientes adultos que estejam em uso de altas doses de corticóides inalatórios e pode ser prevenida com o uso de espaçadores e lavagem da boca após a inalação. Podem ocorrer tosse e broncoconstrição reflexa em alguns pacientes que utilizam aerossóis dosimetrados, o que pode ser prevenido pela troca para um dispositivo de inalação de pó.

Embora algumas preocupações em relação às possíveis repercussões sistêmicas do uso crônico de corticóides inalatórios tenham surgido com o crescimento da sua indicação (principalmente em crianças), muitas dúvidas estão sendo esclarecidas através de estudos que avaliaram a segurança a longo prazo com o uso desses medicamentos. Os principais pontos de preocupação com o uso crônico de corticóides sistêmicos são:

- **Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHP):** pacientes em uso de corticóides inalatórios com doses equivalentes a ≤ 1.500 µg de beclometasona em adultos e a ≤ 400 µg em crianças apresentam efeito desprezível sobre o eixo HPP. No entanto, pacientes com asma grave freqüentemente usam dose maiores e fazem uso de corticóides orais, o que aumenta suas chances de desenvolverem algum grau de supressão do eixo. Tais pacientes devem ser alertados para esse tipo de efeito adverso e receber atenção especial em casos de trauma, cirurgia ou infecções, a fim de se evitar uma crise de insuficiência adrenal aguda;
- **Efeitos no metabolismo ósseo:** os dados da literatura são conflitantes nesse aspecto. Muitos estudos nessa área não tiveram seguimento nem controle adequado ou mediram apenas desfechos intermediários (bioquímicos). Wisniewski *et al.* não encontraram diferença na densidade óssea de pacientes asmáticos que usavam corticóides inalatórios comparado com os que não o

faziam. Nesse estudo houve uma redução na densidade óssea lombar proporcional à dose cumulativa utilizada de corticóide inalatório, porém esse efeito foi observado apenas em mulheres[9]. Ip *et al.* também demonstraram o efeito redutor do corticóide inalatório utilizado cronicamente sobre a densidade óssea observada principalmente em mulheres, particularmente no período pós-menopausa[10]. Essa população de pacientes deve ser seguida com mais rigor e ser orientada quanto a medidas de prevenção, como exercícios, suplementação de cálcio e vitamina D (ver Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Tratamento da Osteoporose – Portaria SAS/MS nº 470, de 23 de julho de 2002). O Consenso Canadense de 1999 recomenda que pacientes que estejam fazendo uso de doses de beclometasona acima de 1.000 μg por dia e que apresentem fatores de risco para osteoporose, façam seguimento da densidade óssea de acordo com as diretrizes estabelecidas para esta doença[11,12].

- **Efeitos oculares:** Cumming *et al.* em estudo de base populacional e transversal em 370 pacientes usando corticóide inalatório com controle para sexo e idade, demonstraram uma razão de prevalência de 1,9 (95% CI 1,3-2,8) para catarata subcapsular posterior e de 1,5 (95% CI 1,2-1,9) para catarata nuclear nos pacientes que usavam comparados com os que não usavam corticóides inalatórios. O corticóide utilizado nesse estudo foi a beclometasona. Pacientes que usaram doses cumulativas durante a vida superiores a 2.000 μg tiveram uma razão de prevalência de catarata de 5,5. Essas associações foram observadas mesmo após o ajuste para o uso de corticóides sistêmicos e outros potenciais fatores de confusão[13].
- **Efeitos no crescimento:** dados cumulativos em crianças sugerem que doses baixas e médias de corticóides inalatórios podem diminuir a velocidade de crescimento. No entanto, esse efeito não é sustentado em anos subseqüentes de tratamento, não é progressivo e pode ser reversível. Estudos de coorte que seguiram crianças por mais de 10 anos sugerem que a altura final é mantida. Recomenda-se, assim, que crianças que estejam recebendo qualquer forma de corticoterapia sejam monitorizadas e, se em algum momento seu crescimento for inapropriado, os benefícios do controle da asma devem ser pesados contra a possibilidade de retardo no crescimento[3]. Segundo o Consenso Canadense[11] crianças que fazem uso de dose de beclometasona superiores a 400 μg por dia, devem ter sua altura medida regularmente e, havendo qualquer alteração na velocidade de crescimento, deve-se considerar redução nas doses desde que não comprometa o controle dos sintomas de asma.
- **Efeitos cutâneos:** pacientes que utilizam corticóides inalatórios podem apresentar afinamento da pele e ser suscetíveis a lesões cutâneas. Esses efeitos são dose-dependentes.

Os efeitos adversos mais comuns dos agonistas beta-adrenérgicos são tremores, palpitações, taquicardia, náuseas, tonturas. Pode ocorrer broncoespasmo paradoxal. O uso regular e freqüente de beta-agonistas de curta ação pode estar associado com diminuição do controle da asma e aumento da responsividade das vias aéreas a estímulos provocantes (alergenos, exercícios, entre outros)[15]. Estudos observacionais demonstraram que o uso regular de fenoterol se associou com maior morbidade e mortalidade por asma, devido a um aumento na gravidade da mesma[16-19]. No entanto, não há evidências em humanos de que os beta-agonistas de curta ação induzam arritmias cardíacas graves ou outras anormalidades cardíacas. O uso isolado dos beta-agonistas de longa duração está associado com taquifilaxia à broncoproteção, mesmo após poucas doses.

Os principais efeitos adversos dos corticóides sistêmicos são: insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, hepatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pêlos no corpo, espinha, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabete melito, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos também podem facilitar o estabelecimento ou



agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. Estrongiloidíase invasiva também pode acontecer nos usuários de prednisona com o parasita intestinal.

6.5. Benefícios Esperados

- Alívio dos sintomas;
- Melhora da função pulmonar;
- Redução nas hospitalizações;
- Melhora na qualidade de vida;
- Redução do risco de morte.

7. MONITORIZAÇÃO

Os pacientes com asma grave devem ser monitorizados através de avaliação clínica periódica pelo seu médico especialista, considerando a função pulmonar (espirometria) e a necessidade de uso de broncodilatadores de curta ação. O medidor de pico de fluxo é um dispositivo importante para monitorização do tratamento nos portadores de asma grave, pois alguns indivíduos podem apresentar uma perda da percepção da dispnéia, apesar da função pulmonar estar comprometida. Os pacientes que se incluem neste protocolo podem necessitar de altas doses de corticóides inalatórios associados a corticóides sistêmicos, devendo os efeitos adversos, portanto, ser vigiados atentamente (crescimento, massa óssea, catarata, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal).

Uma vez obtido o controle dos sintomas, a dose dos medicamentos deve ser mantida por um período de 3-6 meses antes de ser reduzida.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International study of asthma and allergy in childhood (ISSAC) steering committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms: The International study of asthma and allergy in Childhood (ISSAC). Eur Respir J 1998;12:315-35.
2. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. J Pneumol; 2002;28 (Supl 1).
3. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 1997.
4. Barnes EJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. N Engl J Med 1995;332:868-75.
5. Pedersen S., O´Byrne PA. A comparation of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Allergy 1997;52(Supl 390):1-34.
6. The British Guidelines on Asthma Management. Thorax 1995;52 (Supl 1).
7. NAEPP Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis and Manegement of Asthma – Update on Selected Topics 2002; (NIH Publication No. 97-4051).
8. Barnes EJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am Rev Respirat Dis 1993;148:S1.
9. Wisniewski Af, Lewis SA, Green DJ, Maslanka W, Burrel H, Tattersfield AE. Cross section investigation of the effects of inhaled corticosteroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. Thorax 1997;52:853-860.
10. Ip M, Lam K, Yam L, Kung A, Ng M. Decreased bone mineral density in premonopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. Chest. 1994;105:1722-27.
11. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. CMAJ 1999;161 (suppl. 11).
12. American College of Rheumatology Task Force on osteoporosis Guidelines Recomendations for the Prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. Arthrtis Reum 1996;39:1791.
13. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. N Engl J Med 1997;337:8-14.
14. Christofer C, Mark FG. Asthma. Clin Evid 2002;7:1325-43.
15. Drazen JM, Israel E. Comparsion of regulary scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. N Engl J Med 1996;335:841.
16. Taylor DR, Sears MR, Herbison GP, Flannery EM, Print CG, Lake DC, Yates DM. Regular inhaled beta-agonist in asthma: Effect on exacerbations and lung function. Thorax 1993;48:134.
17. Crane J, Pearce N, Flatt A, Burgess C, Jackson R, Kwong T, Ball M, Beasley R. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-82: A case control study. Lancet 1989;1:917.
18. Sears MR. Epidemiological trends in asthma. Can Respir J 1996;3:261.
19. Sears MR, Taylor DR. The beta 2-agonist controversy: Observations, explanations and relationship to asthma epidemiology. Drug Saf 1994;11:259.

Ficha Farmacoterapêutica

Asma Grave - Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol, Salmeterol

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Paciente apresenta algum dos seguintes critérios?

- ☐ sintoma de asma diário e contínuo
- ☐ uso diário de broncodilatador de curta ação pelo menos 2 vezes ao dia
- ☐ função pulmonar abaixo de 60% do previsto
- ☐ sintomas noturnos pelo menos 2 vezes na semana
- ☐ acompanhamento em centro de referência ou em unidade especializada
- ☐ nenhum dos critérios acima ➔ condição de exclusão do protocolo

2.2. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

2.3. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.4. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- ☐ não
- ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.5. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim ➔ Com que freqüência? _____

2.9. Paciente é tabagista? ☐ não ☐ sim ➔ Quantos cigarros/dia? _____
Critério de exclusão, exceto em pacientes com doença psiquiátrica grave ou retardo mental.

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames espirométricos

Exames	Inicial	6° mês	12° mês	18° mês	24° mês
Data					
Pico de fluxo expiratório (PFE) ou					
Volume expiratório forçado (VEF1)					

3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

1) problemas de fala, 2) infecções na boca, 3) boca seca, 4) alteração do paladar, 5) irritação na garganta, 6) tosse, 7) infecções urinárias, 8) inchaço, 9) cansaço, 10) alergias de pele, 11) palpitação, 12) taquicardia, 13) dor abdominal, 14) vertigem, 15) tontura, 16) ganho de peso, 17) náuseas, 18) vômitos, 19) problemas de visão, 20) agitação, 21) depressão, 22) insônia, 23) faringite, 24) sinusite, 25) alteração do ciclo menstrual, 26) diarréia, 27) constipação, 28) febre, 29) dores de cabeça, 30) aumento dos níveis de glicose no sangue, 31) sangramento anal, 32) ansiedade, 33) tremores, 34) respiração curta, 35) dor no peito, 36) inchaço de mãos e pés, 37) falta de ar, 38) dor de dente

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma de Tratamento da Asma Grave

Dipropionato de Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol, Salmeterol

Pacientes deverão ser acompanhados em um Centro de Referência ou em unidades que tenham médicos capacitados para prestar assistência a pacientes asmáticos . Consentimento Informado exigido

Critérios de Inclusão (pelo menos um dos abaixo)

- Sintomas de asma diários e contínuos
- Necessidade de fazer uso diário de broncodilatador de curta ação pelo menos 2 vezes por dia
- Pico de fluxo expiratório (PFE) ou volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) menor do que 60% do previsto na fase pré-broncodilatador
- Apresentação de sintomas noturnos pelo menos 2 vezes por semana

Critérios de Exclusão

● Pacientes tabagistas atuais, exceto aqueles impossibilitados de abandonar o vício por retardo mental ou doença psiquiátrica grave ● Pacientes com predomínio de doença pulmonar obstrutiva crônica ● Pacientes que não estejam de acordo com os termos do Consentimento Informado ● Pacientes que apresentem qualquer contra-indicação ao uso dos medicamentos descritos

Doses iniciais de corticóide inalatório na asma grave

	Adultos	Crianças (≤ 12 anos)
Beclometasona	> 800 mg/dia	> 400 mg/dia
Budesonida	1.200 mg/dia	> 800 mg/dia

Utilizar os seguintes esquemas terapêuticos em associação

- **Beta-agonista de longa ação**
- **Beta-agonista de curta ação para alívio**
- **Corticóide sistêmico**
- **Corticóide inalatório em altas doses**

Estabilização dos sintomas?

- sim → Reduzir a dose de corticóide inalatório 25% a cada 3-6 meses
- não → Manter o tratamento Averiguar adesão ao tratamento

Doses de beta-agonista de longa ação

• Salmeterol:
Aerossol: 2 aplicações 12/12 horas (42 µg 12/12 horas)
- Pó: 1 cápsula 12/12 horas (50 µg 12/12 horas)

• Formoterol:
- Pó: 1 cápsula 12/12 horas (12 µg 12/12 horas).

Doses de beta-agonista de curta ação para alívio

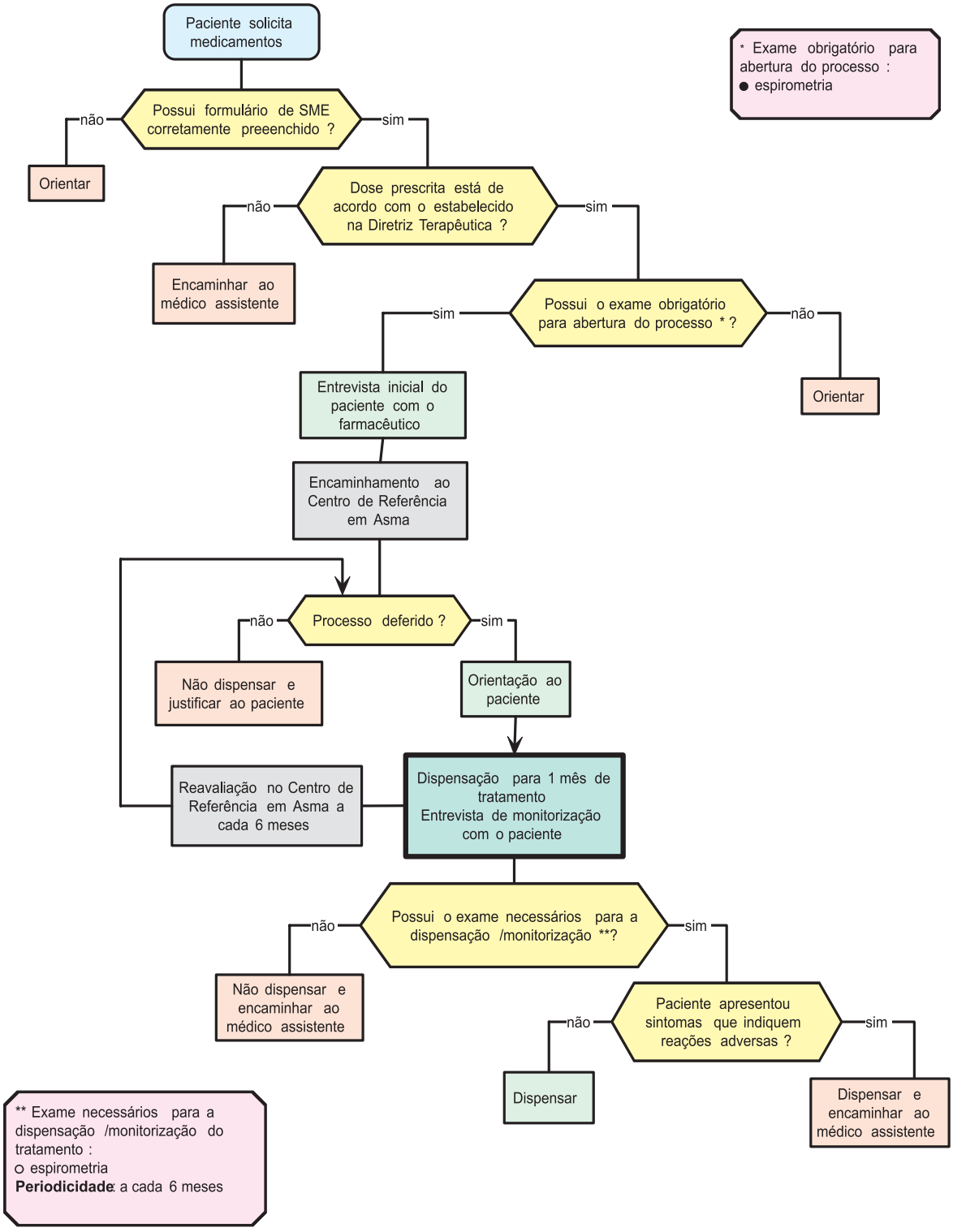
• Salbutamol: a dose varia de acordo com a necessidade. Geralmente a dose utilizada situa-se em torno 180 µg (2 jatos) aplicadas 3-4 vezes por dia. Se não houver melhora ou houver necessidade de doses crescentes para controlar os sintomas, reavaliar a terapia de manutenção.

Monitorização

• Avaliação clínica periódica, idealmente com medida do pico de fluxo
• Espirometria
• Quantificação da necessidade de uso de broncodilatadores de curta ação
• Monitorização de possíveis efeitos adversos (crescimento, massa óssea, catarata, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal)

Fluxograma de Dispensação de Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol, Salmeterol

Asma Grave



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Beclometasona** ☐ **Budesonida** ☐ **Fenoterol** ☐ **Formoterol** ☐ **Salbutamol** ☐ **Salmeterol**

ESTE É UM GUIA SOBRE O(S) MEDICAMENTO(S) 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 MANEJO DA ASMA GRAVE QUE, SE TRATADA ADEQUADAMENTE, PROPICIA UM ALÍVIO DOS SINTOMAS E MELHORA A QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE APLICAR O MEDICAMENTO

- Observe a apresentação e a dosagem do medicamento que você retirou no SUS. Algumas vezes podem vir 2 fármacos associados.
- Leia atentamente as instruções do dispositivo que você usará. Peça orientações ao médico ou a qualquer profissional da saúde quanto ao modo de usar. Qualquer dúvida que surgir ao longo do tratamento deve ser esclarecida. A correta utilização do medicamento é responsável pelo sucesso do tratamento.
- Lembre-se de que alguns medicamentos vêm com cápsulas para inalação. Elas devem ser **inaladas** e não engolidas.
- Recomenda-se que, se você estiver fazendo uso de corticóides inalatórios, após cada inalação de medicamento, sejam feitos gargarejos com água sem engolir. Esta medida diminui os efeitos adversos em nível local.
- Em caso de esquecimento de uma dose, use a próxima dose assim que possível.
- Siga a orientação do seu médico, respeitando as doses, os horários e a duração do tratamento.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o(s) medicamento(s) pode(m) trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- ☐ **Beclometasona e Budesonida**: podem ocorrer problemas na fala, infecções na boca, boca seca, alteração do paladar, irritação na garganta, tosse, infecções urinárias, inchaço, cansaço, alergias de pele, aumento da freqüência dos batimentos cardíacos, dor abdominal, vertigem, tontura, ganho de peso. Outros efeitos adversos mais raros incluem náuseas, vômitos, coceira, problemas de visão, agitação, depressão, dificuldade para dormir, faringite, sinusite, alteração do ciclo menstrual, diarréia ou prisão de ventre, febre e dor de cabeça.
- ☐ **Fenoterol, Formoterol, Salbutamol e Salmeterol:** podem ocorrer ansiedade, agitação, náuseas, vômitos, dificuldade para dormir, dores abdominais, prisão de ventre, tonturas, dores de cabeça, tremores, aumento da freqüência dos batimentos cardíacos, tosse, respiração curta, alergias de pele, alteração do paladar, secura da boca, dor muscular, reações alérgicas de pele. Efeitos mais raros incluem dor no peito, aumento ou diminuição severa da pressão arterial, inchaço dos pés e mãos, cansaço, falta de ar, alteração no ciclo menstrual e problemas de visão.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento e entre em contato com seu médico.



- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. 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.

5. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- O uso de espaçadores acoplados aos aerossóis dosimetrados (bombinhas) faz com que o medicamento atue no local correto, diminuindo as chances de ocorrerem efeitos indesejáveis.
- Crianças com menos de 5 anos devem utilizar medicamentos através de nebulização, visto que ainda não têm coordenação para usar outro dispositivo.
- Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.

6. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade.
- A cada 6 meses também deve ser encaminhado exame espirométrico.

7. EM CASO DE DÚVIDAS

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

8. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Termo de Consentimento Informado

Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol, Salmeterol

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, preconizado(s) para o tratamento da **asma grave**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico_____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o(s) medicamento(s) pode(m) trazer os seguintes benefícios:

- alívio dos sintomas;
- melhora da função pulmonar;
- redução nas hospitalizações;
- redução nas visitas à emergência;
- melhora na qualidade vida;
- redução do risco de morte.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos classificados na gestação como:
  - **categoria B** (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): fenoterol
  - **categoria C** (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): beclometasona, budesonida, formoterol, salbutamol, salmeterol
- efeitos adversos podem ocorrer, de acordo com os diferentes medicamentos:
  - **beclometasona e budesonida:** podem ocorrer problemas na fala, que são reversíveis com a suspensão do tratamento, infecções na boca (candidíase), boca seca, alteração do paladar, irritação na garganta, tosse, infecções urinárias, inchaço, fadiga, cansaço, alergias de pele, palpitação, taquicardia, dor abdominal, vertigem, tontura, ganho de peso. Outros efeitos adversos mais raros incluem náuseas, vômitos, coceira, aumento da pressão intra-ocular, catarata, conjuntivite, glaucoma, agitação, depressão, insônia, faringite, sinusite, alteração do ciclo menstrual, diarréia ou constipação, febre, dores de cabeça, infecções virais, supressão da função hipotalâmica-pituitária-adrenal, redução da velocidade do crescimento em crianças, aumento dos níveis de glicose no sangue, reações de hipersensibilidade, sangramento anal e osteoporose (em caso de tratamento longo).
  - **fenoterol, formoterol, salbutamol e salmeterol:** os efeitos adversos mais comuns incluem ansiedade, agitação, insônia, náuseas, vômitos, dores abdominais, constipação, tonturas, dores de cabeça, diminuição dos níveis de potássio no sangue, tremores, palpitações, taquicardia, tosse, respiração curta, alergias de pele, alteração do paladar, secura da boca, dor muscular, reações alérgicas de pele.Também podem ocorrer fibrilação, angina, isquemia do miocárdio, aumento ou diminuição severa da pressão arterial, inchaço dos pés e mãos, cansaço, infecções do trato respiratório, falta de ar, insônia, depressão, dor de dente, alteração no ciclo menstrual e problemas de visão.

O risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- ☐ beclometasona
- ☐ budesonida
- ☐ fenoterol
- ☐ formoterol
- ☐ salbutamol
- ☐ salmeterol

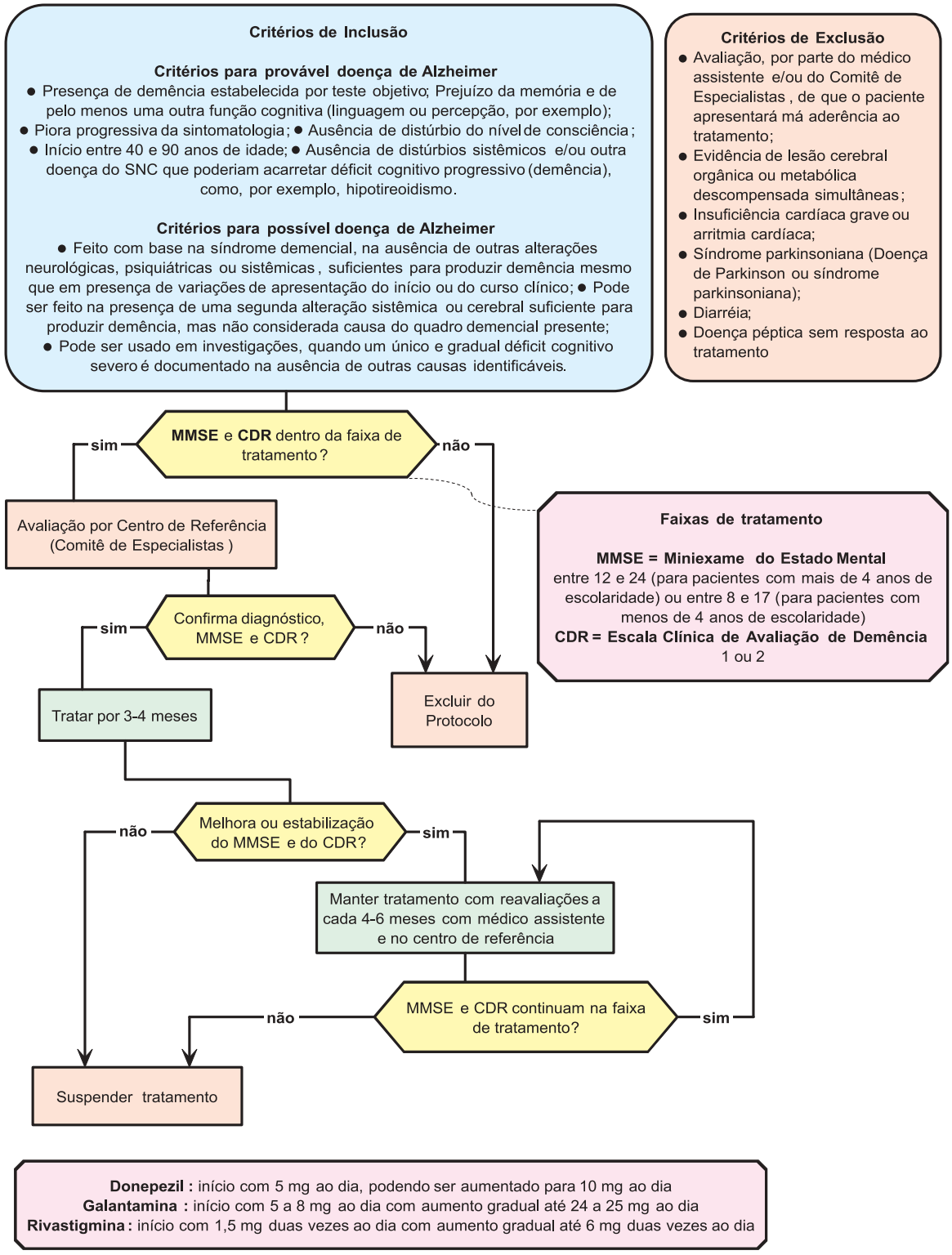
Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Fluxograma de Tratamento da Doença de Alzheimer
Donepezil, Galantamina, Rivastigmina



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Dislipidemias em pacientes de alto risco de desenvolver eventos cardiovasculares

Lovastatina, Sinvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Clofibrato, Bezafibrato, Etofibrato, Fenofibrato, Ciprofibrato, Genfibrosila e Ácido Nicotínico

Consulta Pública SAS/MS nº 13, de 12 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Numerosos estudos experimentais, epidemiológicos, ensaios clínicos e metanálises estabeleceram claramente a associação entre dislipidemia e aumento do risco de morte. A elevação dos níveis plasmáticos de colesterol de baixa densidade (LDL-C), a redução dos níveis de colesterol de alta densidade (HDL-C) e também o aumento de triglicerídios (TG) são fatores de risco para eventos cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morte no mundo[1]. O Brasil acompanha este fenômeno internacional, apresentando estatísticas onde as principais causas de morte são as doenças cardiovasculares, com valores percentuais em torno de 25%, responsáveis por cerca de 250.000 mortes ao ano[2].

Vários ensaios clínicos, tanto de prevenção primária quanto secundária, demonstram que a redução do LDL-C diminui a taxa de eventos cardiovasculares. Usados na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares, estes tratamentos podem reduzir a incidência de doença isquêmica do coração em 25% a 60% e o risco de morte em 30%, além de outros efeitos em eventos mórbidos, como angina, acidentes vasculares cerebrais, necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica e periférica[3,4]. A redução absoluta de risco e, portanto, o número de indivíduos necessários tratar para prevenir um evento está diretamente relacionado com o risco basal de cada indivíduo. Quanto mais elevado o risco basal, maior o benefício destes tratamentos. A evidência indica que a redução do risco de eventos depende muito mais do tamanho da redução do colesterol do que do método utilizado para reduzi-lo[5]. Esta redução de risco pode ser atingida por procedimentos dietéticos associados a mudanças no estilo de vida bem como com tratamento farmacológico. Entretanto, é a associação de dieta, prática de exercícios físicos adequados e, se não houver controle desejável dos níveis de colesterol, adição de fármacos hipolipemiantes, como as estatinas, a melhor estratégica para reduzir o LDL-C.

TGs elevados têm sido associados de modo independente com risco aumentado de doença aterosclerótica, motivo pelo qual, em situações especiais, devem ser alvo de manejo farmacológico. Todos os indivíduos com TGs elevados devem inicialmente seguir o mesmo protocolo dos pacientes com hipercolesterolemia e ter os níveis de colesterol LDL-C reduzidos de acordo com as metas estabelecidas. Especial ênfase deve ser dada ao tratamento não farmacológico, pois, nesta situação, a redução da ingestão de lipídios e de hidratos de carbono associada ao aumento do consumo calórico é reconhecida como a intervenção mais importante do tratamento.

Um estudo conduzido em nove capitais brasileiras, envolvendo 8.045 indivíduos com idade média de 34,7 ± 9,6 anos, no ano de 1998, mostrou que o nível sérico de colesterol total foi de 183 ± 39,8 mg/dl, dos quais 32,4% com níveis superiores a 200 mg/dl. Esta cifra pode representar, na faixa etária de maior risco para eventos cardiovasculares (maiores de 50 anos), cerca de 19 milhões de brasileiros. Devido a esta alta prevalência das dislipidemi-



Equipe Técnica: Paulo D. Picon, Carisi Anne Polanczyk e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Emílio H. Moriguchi
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

as, tornou-se necessário estratificar os pacientes em grupos de maior risco e desenvolver políticas de saúde capazes de cooptá-los para o tratamento. No Brasil, o maior desafio será gerar esta capacidade de atenção em todos os Estados iniciada com este protocolo de tratamento dirigido aos pacientes de maior risco.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- E 78.- Distúrbios do metabolismo de lipoproteínas e outras lipidemias

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.1. Protocolo de estatinas

Serão incluídos os pacientes que apresentarem os requisitos dos itens a b ou c abaixo:

a) paciente com infarto agudo do miocárdio e LDL > 100 mg/dl: recomenda-se iniciar o tratamento com estatina durante o período de internação;

b) colesterol LDL > 100 mg/dl após 3 meses de tratamento não farmacológico (dieta + exercícios) e pelo menos uma das seguintes situações:

- doença arterial coronariana comprovada por teste ergométrico ou cintilografia miocárdica, infarto do miocárdio prévio, revascularização miocárdica prévia ou cineangiocoronariografia com lesões de pelo menos 30% de obstrução;
- doença aterosclerótica em outros leitos arteriais (doença vascular periférica com claudicação intermitente ou obstrução ao Doppler superior a 50%, aneurisma de aorta abdominal e ou doença carotídea sintomática);
- diabete melito;
- síndromes genéticas: hipercolesteronemia familiar e hiperlipidemia familiar combinada;
- escore de risco absoluto de Framinghan elevado (Anexo I): ≥ 9 pontos para homens ou ≥ 15 pontos para mulheres.

c) colesterol LDL > 130 mg/dl após 6 meses de tratamento não-farmacológico (dieta + exercícios) e pelo menos uma das seguintes situações:

- escore de risco absoluto de Framinghan elevado (Anexo I): ≥ 6 pontos para homens ou ≥ 10 pontos para mulheres;
- pelo menos 2 dos fatores abaixo:
  - idade superior a 55 anos;
  - portador de hipertensão arterial sistêmica;
  - HDL < 40 mg/dl;
  - tabagismo (válido para os pacientes com retardo mental ou doença psiquiátrica grave com incapacidade de adesão ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Ministério da Saúde).

Observação: todos pacientes tabagistas, exceto naqueles com retardo mental ou doença psiquiátrica grave, antes de serem incluídos nesse protocolo, devem ser encaminhados ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Ministério da Saúde. Somente os pacientes com boa adesão ao programa ou que já tenham suspenso o tabagismo devem ser incluídos nesse protocolo.

3.2. Protocolo de fibratos ou ácido nicotínico

Serão incluídos pacientes com hipertrigliceridemia que não apresentarem melhora, após adesão ao tratamento não farmacológico (dieta, redução de peso, atividade física), por 6 meses consecutivos, caracterizada por qualquer dos itens abaixo:

a) valores de triglicerídios entre 200 e 499 mg/dl, com LDL dentro das metas estabelecidas no item 3.1 (com ou sem uso de estatina e, neste caso, com muita cautela, e.g., encaminhar a especialista);

b) valores de triglicerídios acima de 500 mg/dl mesmo com a tomada efetiva das medidas não-farmacológicas.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

4.1. Protocolo de estatinas

Serão excluídos pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- gestantes ou em situações em que a gravidez não pode ser adequadamente evitada;

- lactação;
- doença hepática ativa ou crônica;
- elevação persistente de transaminases;
- história prévia de hipersensibilidade a estatina;
- miosites ou polimiosite sem resposta ao tratamento específico;
- comprovada incapacidade de adesão a um programa de dieta e exercícios, exceto nos casos de limitação ou incapacidade física e/ou mental;
- neoplasias ou doenças terminais em que a sobrevida estimada seja de menos de 2 anos;
- hipotireoidismo não-tratado;
- etilismo ou abuso de drogas atual
- continuidade do tabagismo mesmo após tentativa de abandono, exceto nos pacientes com retardo mental ou doença psiquiátrica grave. (Observação: todos pacientes tabagistas, exceto naqueles com retardo mental ou doença psiquiátrica grave, antes de serem incluídos nesse protocolo, devem ser encaminhados ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Ministério da Saúde. Somente os pacientes com boa adesão ao programa ou que já tenham suspenso o tabagismo devem ser incluídos nesse protocolo).

4.2. Protocolo de fibratos

Serão excluídos pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- comprovada incapacidade de adesão a um programa de dieta e exercícios, exceto nos casos de limitação ou incapacidade física e/ou mental;
- hipersensibilidade comprovada ao agente escolhido;
- doença hepática grave incluindo cirrose biliar primária;
- doença renal grave e hiperpotassemia;
- rabdomiólise;
- litíase biliar;
- gravidez, ou situações em que a gestação não pode ser evitada com segurança;
- lactação;
- neoplasias ou doenças terminais em que a sobrevida estimada seja de menos de 2 anos;
- alcoolismo ou abuso de drogas atual;
- continuidade do tabagismo mesmo após tentativa de abandono, exceto nos pacientes com retardo mental ou doença psiquiátrica grave. (Observação: todos pacientes tabagistas, exceto naqueles com retardo mental ou doença psiquiátrica grave, antes de serem incluídos nesse protocolo, devem ser encaminhados ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Ministério da Saúde. Somente os pacientes com boa adesão ao programa ou que já tenham suspenso o tabagismo devem ser incluídos nesse protocolo).

5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

5.1. Protocolo de estatinas

Recomendam-se cuidados especiais em casos de:

- uso concomitante de fibratos ou ciclosporina;
- uso concomitante de drogas metabolizadas pelo sistema citocromo P-450 (macrolídeos, barbitúricos, niacina, antimicóticos azoles, verapamil, amiodarona, fenitoína, inibidores de protease);
- insuficiência renal crônica;
- idade avançada (> 80 anos);
- hipotireoidismo.

5.2. Protocolo de fibratos

Recomendam-se cuidados especiais em casos de:

- diabete melito que, após o LDL alvo ser atingido, as medidas não-farmacológicas serem otimizadas e o controle adequado da glicemia obtido, permanecerem com triglicerídios elevados (acima de 200 mg/dl).

- triglicerídios muito elevados (acima de 500 mg/dl, especialmente acima de 1000 mg/dl), cujo objetivo é prevenir pancreatite aguda.

6. TRATAMENTO

6.1. Metas do tratamento das dislipidemias

O risco de eventos cardiovasculares (por exemplo, eventos coronarianos fatais e não-fatais) é avaliado baseando-se na análise conjunta de características que aumentem a chance de um indivíduo desenvolver a manifestação da doença[3-12].

A maioria dos cenários, em que o tratamento medicamentoso (estatinas) não é custo-efetivo, inclui mulheres com menos de 65 anos de idade ou mais idosas mas sem outros fatores de risco, bem como homens jovens com poucos fatores de risco. Na prevenção primária, os medicamentos são responsáveis por 90% do custo total, de forma que há uma necessidade de se estratificar o risco destes pacientes para tentar detectar aqueles de mais alto risco que poderiam se beneficiar do tratamento em termos de custo-efetividade.

Quando comparados a outras intervenções aceitas na área de saúde, os resultados de estudos conduzidos em outros países demonstram que dieta e uso de estatinas são medidas custo-efetivas para quase os todos pacientes com dislipidemia portadores de doença cardiovascular (prevenção secundária) e para a maioria daqueles sem a manifestação da doença, mas com múltiplos fatores de risco (prevenção primária de alto risco, definido como aqueles com probabilidade de risco de eventos vasculares > 20% em 10 anos) que conferem um risco tão elevado quanto nos já com a manifestação da doença.

O LDL-C é fator causal e independente de aterosclerose sobre o qual se deve agir para diminuir a morbimortalidade. A prevenção deve ser baseada no risco absoluto de eventos coronarianos. Todos os indivíduos devem ser aconselhados à mudança do estilo de vida: dieta, exercício, abstenção do fumo, perda de peso.

Fatores de risco para doença cardiovascular que modificam as metas de LDL-C
• Fumo • Hipertensão arterial sistêmica (PA superior a 140/90 mmHg) • HDL-C* < 40 mg/dl • Diabete melito (diabéticos são considerados portadores de aterosclerose) • Idade (³ 45 anos homens e ³ 55 anos mulheres) • História familiar precoce de aterosclerose (parentes de primeiro grau < 55 anos homens e < 65 anos mulheres)
*HDL-C > 60 mg/dl e considerados fator protetor, devendo ser descontado um fator de risco da soma.

Os objetivos do tratamento são:

- Reduzir os níveis de LDL-C e, quando pertinente de, TG;
- Manter o paciente com o menor número possível de fatores de risco cardiovasculares;
- Manter o paciente em adesão a um programa de dieta e exercícios.

6.2. Tratamento não-farmacológico

6.2.1. Tratamento dietético

Para a hipercolesterolemia recomenda-se dieta pobre em colesterol e gorduras saturadas. Além da redução da ingestão de produtos de origem animal ricos em gorduras (gordura visível das carnes, gorduras derivadas do leite como nata, manteiga e queijos amarelos, gorduras presentes nos embutidos) e dos óleos tropicais (óleo de palma, de dendê, de cacau = chocolate), é necessário cuidado com a redução da ingestão de gorduras "trans" que surgem no processo de hidrogenação de óleos vegetais, presentes na maioria das margarinas.

Para a hipertrigliceridemia, os que apresentam quilomicronemia (geralmente quando os níveis de triglicerídios estão acima de 1000 mg/dl) devem reduzir a ingestão de gordura total da dieta. Na hipertrigliceridemia secundária, com excesso de ingestão de carboidratos, obesidade ou diabete melito, recomendam-se, respectivamente, restrição de carboidratos, dieta hipocalórica, e compensação do diabete, além da abstenção do consumo de álcool.

A participação de profissional nutricionista no planejamento deste tratamento é recomendada sempre que possível.

6.2.2. Exercícios físicos

Exercícios físicos são eficazes principalmente como coadjuvantes da dieta no manejo da hipertrigliceridemia associada à obesidade. Devem ser adotadas, com freqüência de três a seis vezes por semana, sessões de, em média, 40 min de atividade física aeróbia. A zona-alvo do exercício aeróbio deve ficar na faixa de 60% a 80% da freqüência cardíaca máxima, observada em teste ergométrico realizado na vigência dos medicamentos de uso corrente.

6.2.3. Tabagismo

O hábito de fumar pode estar associado à redução significativa dos níveis de HDL-C. O tabagismo deve ser combatido de forma agressiva. O tratamento do tabagismo passa por duas etapas: abordagem cognitivo comportamental e, se necessário, farmacoterapia. O Ministério da Saúde consolidou recentemente o Programa Nacional de Controle do Tabagismo, aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dependência à Nicotina e cadastrou Centros de Referência em Abordagem e Tratamento do Fumante - Portaia GM/MS nº 1575, de 29 de agosto de 2002. . Sugere-se que todo paciente tabagista seja tratado conforme as diretrizes deste programa.

6.3. Tratamento farmacológico da hipercolesterolemia

As estatinas representam um grupo de fármacos de estrutura química semelhante, cuja função comum é produzir inibição competitiva da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase. Esta enzima cataliza a conversão de HGM-CoA para mevalonato (precursor esteróide) o qual representa um passo essencial na biossíntese do colesterol. A lovastatina e a sinvastatina, por exemplo, são lactonas inativas que, após absorvidas e hidrolizadas à forma beta-hidroxiácida, tornam-se potentes inibidores da enzima. Estes fármacos diminuem as concentrações plasmáticas de LDL-C também pelo aumento da atividade de receptores para o LDL-C, bem como por diminuir a entrada de LDL-C na circulação[1]. As estatinas apresentam um efeito não-linear, dose dependente, nos níveis plasmáticos de colesterol. A redução máxima induzida nos níveis de LDL-C varia de 18% a 55%. Todas as estatinas elevam os valores plasmáticos de colesterol de alta densidade (HDL-C) em 5% a 15% e reduzem os de TG em 7% a 30%[1,2].

6.4. Tratamento farmacológico da hipertrigliceridemia

O tratamento farmacológico da hipertrigliceridemia está indicado se, 6 meses após sua instituição, as medidas não-farmacológicas (dietoterapia, redução de peso e aumento da atividade física), tiverem falhado e os níveis de TG continuarem elevados (200-499 mg/dl), juntamente com níveis baixos de HDL-C (< 40 mg/dl). O principal alvo do tratamento é a redução do LDL-C mesmo em pacientes com hipertrigliceridemia. Se, apesar de os níveis de LDL-C terem atingido a meta (< 130 mg/dl ou < 100 mg/dl conforme estratificação de risco) com as medidas não-farmacológicas, os níveis de triglicerídios persistirem elevados juntamente com os níveis baixos de HDL-C (< 40 mg/dl), o uso de fibratos ou ácido nicotínico está indicado. Em casos raros de TG muito elevados (>500 mg/dl), o principal objetivo é reduzir o risco de pancreatite. Recomenda-se tratamento não-farmacológico rigoroso (redução drástica dos lipídios da dieta) e uso de um fármaco com ação maior em triglicerídios, como um fibrato ou ácido nicotínico.

Os fibratos reduzem a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-C), rica em TG, e aumentam a lipólise e a eliminação das partículas ricas em TG do plasma através da ativação da lípase lipoprotéica e do decréscimo da produção de apolipoproteína C-III. Alguns diminuem a produção hepática de TG. Os fibratos reduzem o LDL-C em 20-30%, e os TGs em 24-35%[13,14].

O ácido nicotínico reduz o LDL-C em 10-20%, aumenta o HDL-C em 20-35% e reduz os TGs séricos em 10-70%. Nos hepatócitos, o ácido nicotínico reduz a mobilização intracelular de ácidos graxos, diminuindo, por conseqüência, a síntese e o acoplamento dos triglicerídeos à apo B-100. Como resultado, as lipoproteínas com apo B-100, VLDL e LDL, não constituídas adequadamente, são degradadas antes de sua liberação para o plasma. Em outras palavras, o ácido nicotínico aumenta a degradação intracelular hepática das lipoproteínas VLDL e LDL, reduzindo, assim, a concentração plasmática do LDL-C e VLDL-C. Naturalmente, este mesmo efeito contribui para a redução dos níveis plasmáticos de TG. O ácido nicotínico é considerado o fármaco com



maior capacidade de elevar o HDL-C, podendo atingir um aumento até 48% em associação com fibratos. Ele pode ser utilizado como alternativa aos fibratos e estatinas ou em associação com esses fármacos em portadores de hipercolesterolemia, hipertriglceridemia ou dislipidemia mista[13,14].

6.5. Fármacos e Esquemas de Administração

Cinco estatinas estão disponíveis no mercado brasileiro e demonstraram benefício comprovado em reduzir eventos cardiovasculares. O tratamento deve iniciar com dose baixa e ser aumentado progressivamente até atingir nível alvo de colesterol. Embora todas as estatinas apresentem efeitos benéficos, a equipotência é observada com doses diversas.

6.5.1. Doses das estatinas

- Lovastatina: 20 mg a 80 mg/dia;
- Sinvastatina: 10 mg a 80 mg/dia;
- Pravastatina: 20 a 40 mg/dia;
- Fluvastatina: 10 a 80 mg/dia;
- Atorvastatina: 10 mg a 80 mg/dia.

A medicação deve ser tomada por via oral, uma vez ao dia, preferencialmente à noite. A dose de manutenção deve ser individualizada e, uma vez iniciado, o tratamento deve ser continuado indefinidamente.

6.5.2. Doses dos fibratos

- Clofibrato: 1000-2000 mg/dia;
- Bezafibrato: 200-600 mg/dia;
- Etofibrato: 500 mg/dia;
- Ciprofibrato: 100 mg/dia;
- Genfibrosila: 600-1200 mg/dia;
- Fenofibrato: 200 mg/dia.

6.5.3. Doses do ácido nicotínico

Na forma tradicional, utilizam-se 2 a 6 g/dia (início do efeito terapêutico com 1 a 3 g/dia), ajustados conforme o efeito ou a tolerância. Devido à baixa tolerância imediata a doses elevadas, inicia-se o tratamento com doses baixas (100 mg após as refeições, com aumento gradual a cada 2 a 4 semanas, até atingir a dose eficaz).

7. RISCOS E CUIDADOS ESPECIAIS

7.1. Tratamento com estatinas

As estatinas são usualmente bem toleradas. Elevação das transaminases pode ocorrer em 0,5% a 2% dos casos e é dosedependente. Queixas freqüentes com o uso de estatinas são dores musculares inespecíficas ou articulares sem elevação da creatinofosfoquinase (5%), tendem a ser autolimitadas e podem não ser relacionadas à medicação. É raro ocorrer miosite com sintomas de dor muscular e elevação da creatinofosfoquinase 10 vezes acima do valor normal (0,09% em ensaios clínicos). Nestes casos, a não suspensão do tratamento pode progredir para rabdomiólise, mioglobinúria e necrose tubular aguda. Raramente estes casos mais graves ocorrem com monoterapia com estatinas e geralmente têm sido associados ao uso concomitante de outros fármacos (fibratos, niacina, ciclosporina) e em indivíduos com múltiplas comorbidades (idosos, portadores de insuficiência renal, etc.). É importante orientar todos os usuários das estatinas sobre a possível ocorrência deste efeito colateral que pode se tornar grave, alertando-os para procurar assistência médica se vierem a apresentar dor muscular na vigência da medicação.

7.2. Tratamento com fibratos

Além dos cuidados com miosite e rabdmiólise, os pacientes em uso de fibratos devem ser monitorados para sintomas clínicos de litíase biliar, incluindo, quando adequada, avaliação ultra-sonográfica. Recomenda-se também extremo cuidado com os usuários de anticoagulantes coumarínicos, pois os fibratos aumentam o efeito farmacológico dos coumarínicos.

7.3. Tratamento com ácido nicotínico

As limitações ao uso do ácido nicotínico são freqüentes efeitos colaterais, quais sejam: rubor facial, hiperglicemia, hiperuricemia e alterações do trânsito intestinal. O ácido nicotínico deve ser utilizado com cuidado em pacientes com diabete melito, pois pode piorar o controle glicêmico.

7.4. Recomendações para todos os tratamentos

- Realizar controle periódico das transaminases; para os indivíduos com aumento superior a 3 vezes o valor normal deve ser suspensa a medicação ou reduzida a dose;
- Suspender a medicação nos casos de sintomas compatíveis com miosite e elevação de CK acima de 10 vezes os valores normais;
- Suspender a medicação em indivíduos assintomáticos, mas que apresentem aumento de CK total acima de 10 vezes o normal, embora não haja consenso sobre esta recomendação;
- Monitorizar indivíduos com aumento de CK total entre 3 a 10 vezes o normal e sintomáticos, com intervalos de 2-3 semanas; se CK aumentar progressivamente ou os sintomas não melhorarem, as estatinas devem ser reduzidas ou suspensas pelo menos temporariamente.

8. MONITORIZAÇÃO

8.1. Antes do início do tratamento

Os exames indispensáveis antes do início do tratamento são[7]:

- perfil lipídico completo (colesterol total, HDL e triglicerídios)(LDL-C pode ser estimado pela fórmula de Friedewald: LDL-C = CT - HDL-C - TG/5, enquanto TG < 400 mg/dl);
- alanina aspartato aminotransferase (ALT), transaminase alanina (AST), creatinofosfoquinase (CK) total;
- hormônio estimulador da tiroxina (TSH).

8.2. Monitorização laboratorial

Recomenda-se que os exames sejam solicitados a cada 3 meses no primeiro ano, especialmente no grupo de pacientes de maior risco nos quais o início do tratamento medicamentoso é mais precoce. A partir do segundo ano, recomenda-se revisão laboratorial a cada 6 meses. Nos pacientes em tratamento, quando houver aumento das doses de estatinas e/ou fibratos, recomenda-se manter a reavaliação semestral. Os exames a serem solicitados são:

- perfil lipídico: CT, HDL-C e triglicerídios (LDL-C pode ser estimado fórmula de Friedewald: LDL-C = CT - HDL-C - TG/5, enquanto TG < 400 mg/dl);
- transaminases hepáticas (ALT e AST);
- creatinafosfoquinase (CK total), especialmente em pacientes com sintomas de dor ou sensibilidade muscular ou articular.

Todos os pacientes incluídos neste protocolo de tratamento deverão seguir medidas não-farmacológicas concomitantes. É recomendada uma dieta pobre em ácidos graxos saturados (<7%) e com menos de 200 mg/dia de colesterol. A redução dos níveis de colesterol é dose-dependente e casos que não atingem níveis-alvo devem ser avaliados em relação à adesão às medidas não farmacológicas e não-controle de causas secundárias. Causas secundárias a serem avaliadas: diabete melito descontrolado, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, hipotireoidismo, etilismo e síndrome de Cushing.

9. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM OS TRATAMENTOS

- Redução da mortalidade total e por doenças cardiovasculares
- Redução de eventos isquêmicos coronarianos (infarto agudo do miocárdio e angina) e cerebrovasculares (acidentes vasculares isquêmicos)
- Melhora sintomática e da qualidade de vida em indivíduos com angina
- Diminuição do número de hospitalizações e necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica
- Retardo no aparecimento de angina, claudicação intermitente e sopro carotídeo

10. CENTROS DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a criação de centros regionais de treinamento e de referência com o objetivo de criarem-se centros de controle da qualidade da prescrição e da dispensação dos medicamentos preconizados neste protocolo. Sugere-se a criação de equipes multidisciplinares com o intuito de valorizar as intervenções não farmacológicas bem como a adesão aos tratamentos medicamentosos previstos neste protocolo. Especial ênfase deverá ser dada aos critérios de inclusão, exclusão e monitorização dos efeitos benéficos e adversos.

11. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado, conforme modelo anexo.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Executive Summary of the Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-97.
2. DATASUS - http://www.datasus.gov.br/ Departamento de Informática do SUS. Ministério da Saúde. Governo do Brasil.
3. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999;282:2340-6.
4. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileiras de Cardiologia. III Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose. Arq Bras Cardiol 2001;77 (suppl III):1-48.
5. Sudlow C, Lonn E, Pignone M, Ness A, Rihal C, Secondary prevention of ischaemic cardiac events. In: Clinical evidence. London: BMJ Publishing Group; 2002. v.7. p.124-60.
6. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. N Engl J Med 1999;341:498-511.
7. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Advisory on the Use and Safety of Statins. J Am Coll Cardiol 2002;40:568 -73.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-07.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-22.
10. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. Lancet 1994;344:1383-89.
11. Pederson TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Musliner TA, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Am J Cardiol 1998;81:333-335.
12. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.
13. McEvoy GK, AHFS Drug Information 2002. Bethesda:ASHP, 2002.
14. DRUG Facts and Comparisons 2002. 56th ed. St. Louis: Facts and Comparisons, 2002.
15. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.

Anexo I

Uso de Escores de Risco de Framingham (ERF) como Ferramenta de Auxílio na Estratificação do Risco de Eventos Clínicos Coronarianos

O ERF calcula o risco absoluto de eventos coronários (morte, IAM e ***angina pectoris***) em 10 anos. São atribuídos pontos para idade, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), CT, HDL-C, fumo (qualquer cigarro no último mês) e presença ou não de DM. Após o cálculo dos pontos, deve-se consultar a tabela anexa para ambos os sexos.

Passo 1

Idade	Homens	Mulheres
30-34	-1	-9
35-39	0	-4
40-44	1	0
45-49	2	3
50-54	3	6
55-59	4	7
60-64	5	8
65-69	6	8
70-74	7	8

Passo 2

Colesterol Total	Homens	Mulheres
< 160	-3	-2
160-199	0	0
200-239	1	1
240-279	2	1
≥ 280	3	3

Passo 3

HDL-C	Homens	Mulheres
< 35	2	5
35-44	1	2
45-49	0	1
50-59	0	0
≥ 60	-1	-3

Passo 4*

PAS	PAD	Homens	Mulheres
< 120	< 80	0	-3
120-129	80-84	0	0
130-139	85-89	1	0
140-159	90-99	2	2
≥ 160	≥ 110	3	3

* Quando os valores da PAS e PAD forem discordantes usar o mais alto.

Passos 5 e 6

Diabete	Homens	Mulheres
Sim	2	4
Não	0	0
Fumo		
Sim	2	2
Não	0	0

Passo 7: somar os pontos

Idade + CT + HDL-C + PAS ou PAD + DM + Fumo = total de pontos

Passo 8: Veja o risco absoluto nas tabelas

Homens Pontos	**Homens Risco de DAC em 10 anos (%)**	**Mulheres Pontos**	**Mulheres Risco de DAC em 10 anos (%)**
< -1	2	≤ -2	1
0	3	-1	2
1	3	0	2
2	4	1	2
3	5	2	3
4	7	3	3
5	8	4	4
6	10	5	4
7	13	6	5
8	16	7	6
9	20	8	7
10	25	9	8
11	31	10	10
12	37	11	11
13	45	12	13
≥ 14	53	13	15
		14	18
		15	20
		16	24
		17	≥ 27

Ficha Farmacoterapêutica

Dislipidemias - Lovastatina, Sinvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Clofibrato, Bezafibrato, Etofibrato, Fenofibrato, Ciprofibrato, Genfibrosila e Ácido Nicotínico

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Apresenta dieta adequada?
- ☐ sim ➔ Que tipo de alimento tem feito parte da dieta? _____
- ☐ não ➔ orientar sobre a dieta

2.2. Tem praticado exercícios físicos regularmente? Quais?
- ☐ sim ➔ Que tipo de exercício? _____
- ☐ não ➔ Orientar sobre necessidade de exercícios físicos praticados regularmente.

2.3. Por quanto tempo tem adotado as medidas não-farmacológicas (dieta + exercícios)? _____

2.4. É tabagista?
- ☐ sim ➔ Encaminhar paciente ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Ministério da Saúde
- ☐ não

2.5. Quando da solicitação de estatinas o paciente deve possuir uma das seguintes situações:

a) paciente com história de infarto agudo de miocárdio e LDL > 100 mg/dl (independente de adesão ao tratamento não-farmacológico);

b) colesterol LDL > 130 mg/dl e, após 3 meses de tratamento não-farmacológico, pelo menos uma das seguintes situações:
- ☐ de doença arterial coronariana (solicitar teste ergométrico ou cintilografia miocárdica), infarto do miocárdio prévio, revascularização miocárdica prévia ou cineangiocoronariografia com lesões de pelo menos 30% de obstrução;
- ☐ doença aterosclerótica em outros leitos arteriais (doença vascular periférica com claudicação intermitente ou obstrução ao Doppler maior do que 50%, aneurisma de aorta abdominal e ou doença carotídea sintomática);
- ☐ diabete melito;
- ☐ síndromes genéticas: hipercolesteronemia familiar e hiperlipidemia familiar combinada;
- ☐ escore de risco absoluto de Framinghan elevado (Anexo I): ≥ 9 pontos para homens ou ≥ 15 pontos para mulheres.

c) colesterol LDL > 160 mg/dl e, após 6 meses de tratamento não-farmacológico, pelo menos uma das seguintes situações:

☐ escore de risco absoluto de Framinghan elevado: ≥ 6 pontos para homens ou ≥ 10 pontos para mulheres;
☐ pelo menos **2** dos seguintes fatores:
- ☐ idade superior a 55 anos;
- ☐ hipertensão arterial sistêmica;
- ☐ HDL < 40 mg/dl;
- ☐ tabagismo (válido para os pacientes com retardo mental ou doença psiquiátrica grave com incapacidade de adesão ao programa de tratamento do tabagismo do Ministério da Saúde - INCA);

2.6. Quando da solitação de fibratos ou ácido nicotínico o paciente deve possuir após 6 meses de tratamento não-farmacológico:
☐ valores de triglicerídios entre 200 e 499 mg/dl, com LDL dentro das metas estabelecidas para estatinas
☐ valores de triglicerídios > 500 mg/dl mesmo com a tomada efetiva das medidas não-farmacológicas.

2.7. Possui algumas das situações abaixo? ☐ não ☐ sim ➔ Critério de exclusão do protocolo

Para todos os medicamentos:
- ☐ gestantes ou em situações em que a gravidez não pode ser adequadamente evitada
- ☐ lactação
- ☐ história prévia de hipersensibilidade ao fármaco
- ☐ comprovada incapacidade de adesão a um programa de dieta e exercícios (exceto nos casos de limitação ou incapacidade física e ou mental)
- ☐ neoplasias ou doenças terminais em que a sobrevida estimada seja de menos de 2 anos
- ☐ tabagismo (exceto nos pacientes com retardo mental ou doença psiquiátrica grave)
- ☐ etilismo ou abuso de drogas atual

Quando da solicitação de estatinas:
- ☐ doença hepática ativa ou crônica
- ☐ elevação persistente de transaminases (ver exame de ALT e AST)
- ☐ miosites ou polimiosite sem resposta ao tratamento específico
- ☐ hipotireoidismo não-tratado (ver exame de TSH e investigar se está em tratamento da patologia)

Quando da solicitação de fibratos:
- ☐ doença hepática grave, incluindo cirrose biliar primária
- ☐ doença renal grave e hiperpotassemia
- ☐ rabdomiólise
- ☐ litíase biliar

2.8. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

_____

_____

_____



2.9. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.10. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
- ☐ não
- ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.11. Faz uso de bebidas alcoólicas?
- ☐ não
- ☐ sim ➔ Orientar sobre riscos do uso em pacientes com dislipidemias

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data					
Colesterol total					
HDL					
LDL					
Triglicerídeos					
AST					
ALT					
CK total					
TSH		XXXXXXXXX	XXXXXXXXX	XXXXXXXXX	XXXXXXXXX

Obs.: A partir do segundo ano de tratamento, exigir exames a cada 6 meses.

3.1. Apresentou transaminases com valor 3 vezes acima do normal?
- ☐ não ➔ Dispensar
- ☐ sim ➔ Suspender o medicamento ou ajustar a dose. Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

3.2. Apresentou CK total com valor 10 vezes acima do normal?
- ☐ não ➔ Dispensar
- ☐ sim ➔ Suspender o medicamento. Não dispensar e encaminhar ao médico assistente.

3.3. CK total com valor 3 a 10 vezes acima do normal com sintomas compatíveis com miosite?
☐ não ➔ Dispensar
☐ sim ➔ Monitorizar CK a cada 2-3 semanas. Na próxima dispensação exigir exame. Caso CK tenha aumentado ou os sintomas não tenham melhorado, ajustar a dose ou suspender temporariamente o tratamento. Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

3.4. Apresentou dor muscular?
☐ não ➔ Dispensar
☐ sim ➔ Dispensar e encaminhar imediatamente ao médico assistente

3.5. Apresentou outros sintomas que indiquem reações adversas?
☐ não ➔ Dispensar
☐ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas

Estatinas: 1) prisão de ventre, 2) diarréia, 3) gases, 4) dor de estômago, 5) tontura, 6) dor de cabeça, 7) náuseas, 8) alergias de pele, 9) dores musculares, 10) cãibras, 11) febre, 12) cansaço, 13) fraqueza, 14) impotência, 15) insônia

Fibratos: 1) cansaço, 2) fraqueza, 3) sonolência, 4) infecções, 5) sangramentos, 6) dor no peito, 7) arritmias cardíacas, 8) dor abdominal, 9) dor renal, 10) icterícia, 11) urina escura, 12) sintomas gripais, 13) exacerbação de úlcera péptica, 14) coceiras generalizadas, 15) alergias de pele

Acido nicotínico: 1) dor de cabeça, 2) calorões no rosto e pescoço, 3) reações alérgicas; 4) arritmias cardíacas, 5) diarréia, 6) tonturas, 7) secura dos olhos e pele, 8) sede, 9) aumento da freqüência urinária, 10) dores nas articulações 11) dor nos músculos, 12) descamação nas mãos e nos pés, 13) náuseas, 14) vômitos, 15) dor de estômago, 16) coceiras

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.6. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

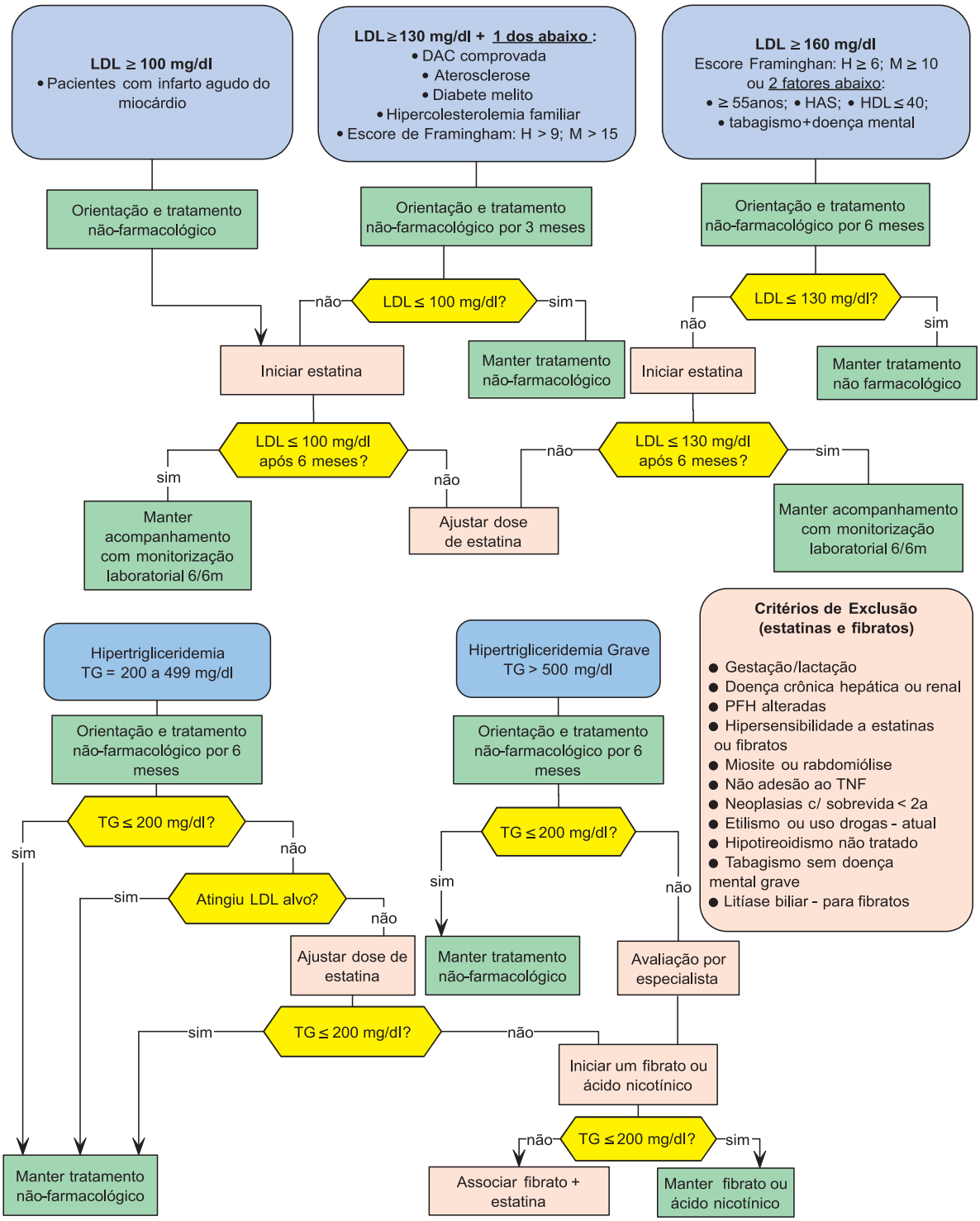
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

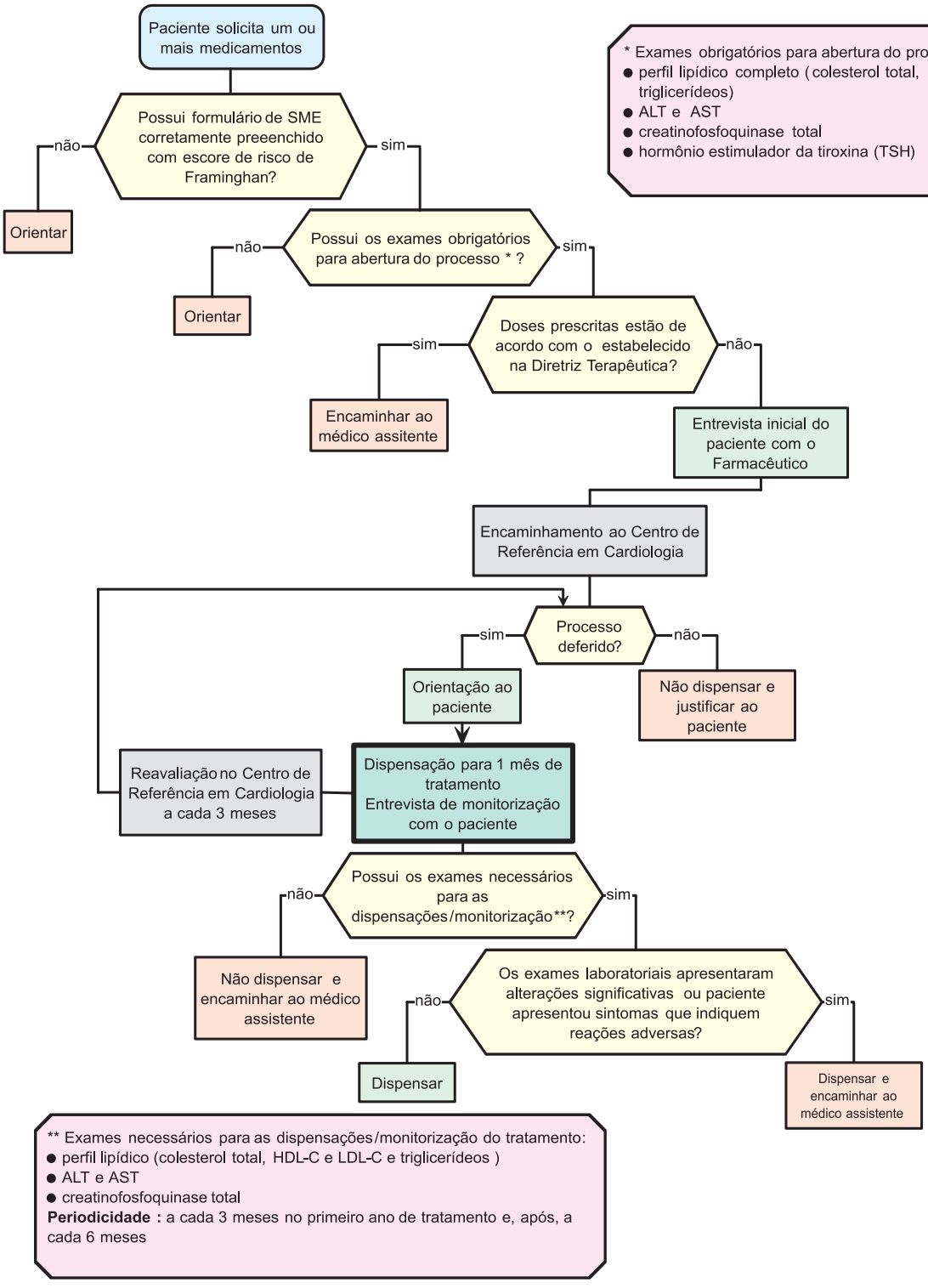
Fluxograma de Tratamento da Dislipidemia em Pacientes com Alto Risco de Desenvolver Eventos Cardiovasculares

Lovastatina, Sinvastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Atorvastatina, Clofibrato, Bezafibrato, Etofibrato, Fenofibrato, Ciprofibrato, Genfibrozila e Ácido Nicotínico



Fluxograma de Dispensação de Hipolipemiantes

Dislipidemia em Pacientes com Alto Risco de Desenvolver Eventos Cardiovasculares



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Estatina:** _____ ☐ **Fibrato:** _____ ☐ **Ácido Nicotínico**

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 DAS **DISLIPIDEMIAS,** DOENÇA CARACTERIZADA PELO AUMENTO DE COLESTEROL E TRIGLICERÍDIOS NO SANGUE.

1. SOBRE A DOENÇA

- Os níveis elevados de colesterol e triglicerídios aumentam as chances de você desenvolver doenças cardiovasculares, podendo, em alguns casos, ser fatal. Por isso é muito importante que você observe e execute todas as medidas recomendadas pela equipe de saúde, incluindo a utilização correta dos medicamentos prescritos, dieta adequada, prática de exercícios físicos, entre outros.

2. ORIENTAÇÕES GERAIS SOBRE O TRATAMENTO DAS DISLIPIDEMIAS

- O(s) medicamento(s) deve(m) ser considerado(s) como uma das medidas para ajudar no controle da quantidade de colesterol e de triglicerídios no sangue.
- Mesmo utilizando o medicamento, não deixe de seguir a dieta recomendada pelo seu médico ou nutricionista.
- Pratique exercícios físicos regularmente, pelo menos 3 vezes por semana, durante 40 minutos. Procure um educador físico ou converse com seu médico para que lhe seja indicado qual o melhor tipo de exercício a ser praticado no seu caso.
- Se você é fumante, é extremamente recomendável abandonar este hábito. Se você está com dificuldade de parar de fumar, procure ajuda através de Programas de Controle do Tabagismo. Converse com seu médico ou farmacêutico do SUS sobre onde buscar estes programas.

3. ONDE GUARDAR O 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.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

4. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

☐ **Lovastatina, clofibrato, fenofibrato, ácido nicotínico:** tome durante as refeições.

☐ **Genfibrozil:** tome antes das refeições.

☐ **Outras estatinas:** não há diferença entre tomar durante, antes ou após as refeições.

- Tome o número exato de cápsulas prescrito pelo seu médico e procure tomar preferencialmente à noite, no horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima tomada, aguarde e tome somente a quantidade do próximo horário. **Não tome a dose dobrada.**

5. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- A principal reação desagradável, que pode se tornar grave, é o aparecimento de dor nos músculos. Se ocorrer, procure imediatamente seu médico.

☐ **Estatinas:** prisão de ventre, diarréia, gases, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, náuseas, alergias de pele, cãibras, febre, cansaço, fraqueza, impotência sexual (raro), insônia.



☐ **Fibratos:** cansaço, fraqueza, sonolência, infecções, sangramentos, dor no peito, dor abdominal, cólica renal, amarelão, urina escura, sintomas semelhantes aos da gripe, dor no estômago, coceiras generalizadas, alergias de pele.

☐ **Ácido nicotínico:** dor de cabeça, calorões no rosto e pescoço, reações alérgicas, diarréia, tonturas, secura dos olhos e pele, sede, aumento da freqüência urinária, dores nas articulações, descamação nas mãos e nos pés, náuseas, vômitos, dor de estômago, coceiras.

- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento, comunique-se com seu médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-os ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu 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 sua saúde.

7. 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.

8. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcóolicas.
- As estatinas não são devem ser utilizados durante a gestação. Os fibratos e o ácido nicotínico devem ser utilizados com cautela durante a gestação. Em caso de gravidez durante o tratamento comunique ao médico imediatamente.
- No início do tratamento com estatinas, até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida, procure não se expor ao sol por períodos prolongados e utilize protetor solar. Já houve casos em que, com o uso do medicamento, o paciente tornou-se sensível ao sol, originando reações alérgicas na pele.
- Não indique ou forneça este medicamento para qualquer outra pessoa.
- O uso deste medicamento deve ser acompanhado por um médico.

9. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade.
- Exames de laboratório serão exigidos a cada 3 meses no primeiro ano de tratamento e, após, a cada 6 meses: perfil lipídico (colesterol total, HDL-C e LDL-C e triglicerídios), ALT, AST e creatino-fosfoquinase total.

10. EM CASO DE DÚVIDAS

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

11. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Termo de Consentimento Informado
Hipolipemiantes

Eu, _____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos **hipolipemiantes**, incluindo inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas), fibratos e ácido nicotínico, para o tratamento das **dislipidemias**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídios ;
- diminuição da mortalidade e de doenças decorrentes dos níveis aumentados de colesterol e triglicerídios;
- melhora dos sintomas e da qualidade de vida do paciente com angina;
- diminuição do número de hospitalizações e necessidade de procedimentos de revascularização miocárdica.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- o uso dos medicamentos não substitui outras medidas para diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídios, tais como dieta adequada, controle do peso e atividade física;
- um dos efeitos adversos mais graves e de maior risco que necessita interrupção destes medicamentos, porém de incidência rara, é a miosite (inflamação dos músculos), que, se não identificada, pode evoluir para perda da função renal. Já foram descritos casos fatais de lesão muscular (rabdomiólise) e insuficiência renal com este grupos de fármacos;
- o risco de rabdomiólise aumenta com o uso concomitante destes medicamentos;
- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia);

☐ **Estatinas** (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina):

- são classificadas, na gestação, como fator de risco X (não é recomendado o uso de estatinas durante a gestação e amamentação ou em mulheres que planejam ter filhos num futuro próximo);
- as estatinas, em doses usuais, são bem toleradas, com incidência baixa de efeitos adversos;
- o risco de aparecimento de efeitos adversos aumenta com o uso concomitante de estatinas e outros agentes antilipidêmicos ou outros fármacos metabolizados pelo fígado; não utilizar outros medicamentos sem o conhecimento do médico;
- os efeitos adversos mais freqüentemente relatados incluem prisão de ventre, diarréia, gases, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, náuseas, alergias de pele;
- os efeitos adversos relatados com menos frequência, porém que necessitam de atenção médica imediata, incluem dores musculares, câibras, febre, cansaço, fraqueza, que caracterizam quadros de mialgia, miosite ou rabdomiólise;
- Os mais raros incluem impotência e insônia.

☐ **Fibratos** (bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemfibrozil) fui informado que:

- são classificados, na gestação, como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o

bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos; comunicar ao médico em caso de gravidez durante o tratamento);
- o clofibrato e o fenofibrato estão contra-indicados durante a lactação; não está esclarecido se genfibrozil passa para o leite materno; o tratamento com estes medicamentos durante o aleitamento materno deve ser avaliado criteriosamente pelo médico;
- os fibratos podem induzir ao aparecimento de cálculos biliares, sendo contra-indicados em pacientes com esta doença;
- os efeitos adversos para os fibratos já relatados incluem desordens hematológicas (como anemia, leucopenia e trombocitopenia), angina, arritmias cardíacas, pancreatite, cálculos biliares, toxicidade renal e hepática, sintomas gripais, exacerbação de ulcera péptica, pancreatite, colelitíase, coceiras generalizadas e alergias de pele.

☐ **Ácido nicotínico**:
- não têm sido documentadas anormalidades sobre a gestação em humanos com doses usuais, entretanto não há estudos científicos a respeito;
- não há relatos de problemas ocasionados pelo uso do medicamento durante a amamentação;
- os efeitos adversos de incidência menos freqüentes incluem dor de cabeça, calorões no rosto e pescoço;
- os efeitos adversos de incidência rara incluem reações alérgicas;
- com doses mais altas podem ocorrer arritmias cardíacas, diarréia, tonturas, secura dos olhos e pele, aumento de glicose no sangue, dores nas articulações e nos músculos, aumento do ácido úrico no sangue, náuseas, vômitos, dor de estômago e coceiras;
- possibilidade de ocorrência de hepatotoxicidade em pacientes que substituem a “forma de liberação modificada” para a “forma de liberação imediata” do medicamento.

Estou ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como do tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento.

Estou da mesma forma ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará de um ou da combinação dos seguintes medicamentos:

☐ Atorvastatina	☐ Fluvastatina	☐ Ácido Nicotínico
☐ Lovastatina	☐ Genfibrozila	☐ Bezafibrato
☐ Pravastatina	☐ Ciprofibrato	☐ Etofibrato
☐ Sinvastatina	☐ Clofibrato	

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Distonias

Toxina tipo A de *Clostridium Botulinum*

Consulta Pública SAS/MS nº 11, de 05 de novembro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

Distonia é o termo utilizado para descrever um grupo de doenças caracterizadas por espasmos musculares involuntários que produzem movimentos e posturas anormais freqüentemente dolorosos. Quando a causa da distonia não pode ser identificada, tem-se distonia idiopática. Se a causa dos espasmos e posturas distônicas for identificada ou se ocorre em associação com outra doença neurológica tais como a doença de Huntington ou Wilson, é chamada de distonia secundária ou sintomática[1-3].

Distonia é uma doença neurológica mais comum do que outras bem conhecidas, tais como doença do neurônio motor, miastenia gravis, ou doença de Huntington. Sua incidência é estimada em 2 casos por milhão de habitantes por ano para as distonias generalizadas e 24 casos por milhão de habitantes por ano para as distonias focais, resultando em uma prevalência de 3,4 por 100.000 para distonias generalizadas e 29,5 por 100.000 para as focais. De forma geral as distonias não são corretamente diagnosticadas, razão pela qual, portanto, a real incidência e prevalência desta doença provavelmente sejam muito superiores[1,4].

As distonias são classificadas quanto à distribuição de acometimento corporal em focal, segmentar, generalizada, multifocal e hemidistonia. As distonias focais acometem uma região limitada do corpo, e seus tipos mais comuns recebem denominação específica de acordo com a parte do corpo afetada e incluem blefarospasmo, distonia oromandibular, torcicolo espasmódico, disfonia espasmódica e cãibra do escrivão. Distonias segmentares referem-se aos casos em que vários grupos musculares situados em regiões vizinhas são acometidos. O exemplo mais comum é a distonia cranial, que é uma combinação do blefarospasmo e distonia oromandibular. Pode haver comprometimento da língua, faringe laringe, cordas vocais e músculos do pescoço. Outros tipos de distonias segmentares incluem a distonia braquial (um ou ambos os braços), crural (membros inferiores) e axial (tronco e/ou pescoço)[1-3].

As distonias generalizadas referem-se aos casos com envolvimento de uma perna e o tronco ou ambas as pernas e qualquer outro segmento do corpo. São formas mais raras de distonias. Os primeiros sintomas ocorrem na infância ou na adolescência, geralmente na forma de contrações distônicas em um ou ambos os pés, inicialmente durante o andar e, progressivamente, também durante o repouso. A evolução é lenta e, progressivamente, várias outras partes do corpo vão sendo envolvidas causando intensa dificuldade motora. Nos casos mais avançados, há dificuldade para andar e os pacientes necessitam de ajuda para a maioria das atividades diárias. As distonias generalizadas podem ser esporádicas (quando não há outros membros afetados na família) ou hereditárias (quando ocorrem outros casos na mesma família)[1,4].

As hemidistonias podem ter início em qualquer idade e acometem os músculos de um mesmo lado do corpo. As partes mais acometidas são os membros de um mesmo lado.

Equipe Técnica: Carlos Roberto de Mello Rieder, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultores: Carlos Roberto de Mello Rieder e Frederico Arthur Dahne Kliemann
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

São mais raras do que as formas focais ou segmentares e costumam estar associadas a lesões estruturais nos núcleos da base do lado oposto ao do lado afetado do corpo[1,4].

Classificação das Distonias de Acordo com a Localização

Classificação	Descrição
Focal	Afeta uma região isolada do corpo Olhos: blefaroespasmo Boca: distonia oromandibular Laringe: disfonia espasmódica Pescoço:distonia cervical Mão/braço: câimbra do escrivão
Segmentar	Envolve vários grupos musculares relacionados Cranial: duas ou mais regiões da cabeça e região cervical Axial: tronco e região cervical Braquial: um braço e ombro, ou ambos braços, região cervical e tronco Crural: uma ou ambas pernas, e tronco
Multifocal	Afeta duas ou mais partes não vizinhas do corpo
Generalizada	Combinação de distonia segmentar crural e qualquer outro segmento
Hemidistonia	Braço e perna ipsilateral

O tratamento ideal das distonias seria aquele que pudesse eliminar sua causa. Entretanto, apesar dos recentes avanços e do nível de sofisticação obtido pelos novos métodos diagnósticos, na maioria das vezes não se encontra uma causa para a doença. Dessa forma, os esforços tendem a concentrar-se em encontrar modos de reduzir a intensidade dos sintomas.

Há três tipos principais de tratamento sintomático: farmacológico, tratamento com toxina botulínica e tratamento cirúrgico.

O tratamento farmacológico utiliza medicamentos que interfiram nos mecanismos de controle motor para reduzir a intensidade das contrações anormais. Esse grupo de medicamentos compreende os relaxantes musculares e algumas substâncias que atuam diretamente nos neurotransmissores dos núcleos da base. Costuma ser eficaz em algumas formas de distonias generalizadas da infância, mas sua eficácia é bastante limitada nas distonias focais e segmentares do adulto.

A toxina botulínica é o método mais eficaz para as distonias focais e segmentares do adulto e seus efeitos colaterais são discretos e transitórios. O tratamento das distonias com toxina botulínica (TB-A) visa a melhoria da postura e função e alívio da dor associada. A TB-A é uma substância produzida pela bactéria *Clostridium botulinum* que possui a propriedade de interferir no processo de contração muscular. Injeta-se, de modo controlado, pequenas doses da substância diretamente nos músculos afetados. O tratamento é local, e a ação ocorre exclusivamente em nível muscular[5,6].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- G 24.0 - Distonia

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico das distonias é baseado em manifestações clínicas e seu quadro clínico é extremamente variado. As manifestações clínicas das formas de distonias para as quais a TB-A está indicada são descritas abaixo.

3.1. Blefaroespasmo

Blefaroespasmo é caracterizado por fechamento ocular forçado, intermitente ou sustentado, devido a uma contração involuntária bilateral dos músculos orbicular dos olhos. Espasmos leves da musculatura frontal e músculos médios e inferiores da face também podem ocorrer. Os primeiros sintomas aparecem na

forma de um aumento na freqüência dos piscamentos, sensação de irritação nos olhos ou sensibilidade aumentada à luz. Com o passar do tempo, os piscamentos tornam-se mais freqüentes e intensos e dão lugar a espasmos musculares que dificultam a abertura dos olhos. Em alguns casos, pode haver grande dificuldade de visão, sendo necessária ajuda para a realização de suas atividades habituais[7,8]. TB-A é o tratamento de escolha para este distúrbio.

3.2. Distonia de membro

A distonia de membro é caracterizada por contrações involuntárias da musculatura de um membro, resultando em movimentos repetitivos ou posturas anormais em uma extremidade. Esta forma de distonia pode afetar um braço ou uma perna e pode ser focal, como na cãibra do escrivão, ou segmentar, quando envolve o braço e a região cervical (distonia braquial) ou a perna e o tronco (distonia crural). Esta forma de distonia esta sempre presente nas distonias generalizadas ou hemidistonias.

Distonias idiopáticas dos membros superiores são freqüentemente distonias de ação, desencadeadas por movimentos voluntários. Ou seja, os espasmos musculares ocorrem apenas durante um tipo específico de movimento como, por exemplo, escrever, digitar ou tocar um instrumento musical. Estas formas de distonias são conhecidas como cãibras ocupacionais. A mais comum é a cãibra do escrivão que ocorre apenas durante o ato de escrever e permanece restrita ao membro que está sendo utilizado. Entretanto, com o tempo, os espasmos podem ocorrer durante a realização de outros movimentos ou mesmo durante o repouso. Não se conhece a relação entre a utilização continuada de um grupo muscular e o aparecimento de distonia, porém alguma disfunção nos núcleos da base parece ser decisiva para o desenvolvimento dos sintomas[2,9].

3.3. Distonia cervical

Distonia cervical é a causa mais comum de distonia focal e é caracterizada por espasmos dos músculos da região cervical. Dessa forma, a cabeça e o pescoço podem apresentar diversas alterações da postura (rotação, desvio lateral, para frente, para trás ou uma combinação desses movimentos). Além disso, é comum a ocorrência de variações na intensidade dos sintomas que costumam piorar durante períodos de estresse e de cansaço e melhorar com o repouso ou quando em decúbito. Dor é uma manifestação comum das distonias cervicais, estando presente em cerca de 2/3 dos pacientes[2,10,11].

As distonias cervicais classificam-se em:

- Tipo I: cabeça gira para o lado e elevação do ombro está presente
- Tipo II: cabeça rota para um lado
- Tipo III: cabeça está inclinada para um lado com elevação do ombro ipsilateral
- Tipo IV: espasmo muscular da região cervical posterior com elevação da face.

3.4. Distonia oromandibular

A distonia oromandibular é caracterizada por movimentos involuntários anormais ou espasmos nos músculos inferiores da face tais como lábios, boca, língua e mandíbulas. Dificuldade para abrir e/ou fechar a boca, mastigar, deglutir alimentos e articular as palavras são os sintomas mais freqüentes e contribuem para o embaraço social de muitos pacientes. Envolvimento dos músculos mastigatórios freqüentemente produz espasmos de fechamento ou abertura da boca e desvio lateral da mandíbula ou uma combinação destes movimentos anormais. Espasmos de fechamento da boca por contrações involuntárias dos músculos temporais e masseteres podem estar associados com trismo ou bruxismo. Contrações dos músculos faciais inferiores podem estar associadas com contrações involuntárias do platisma. Distonia lingual é manifestada por desvio lateral ou superior da língua, bem como sua protrusão[2,4].

3.5. Distonia laríngea ou disfonia espasmódica

A distonia laríngea é uma forma de distonia focal com comprometimento dos músculos envolvidos no processo de vocalização. A alteração da voz é causada por espasmos involuntários das pregas vocais, laringe e faringe. Freqüentemente encontra-se associada à distonia de outros



músculos faciais. Existem duas formas de distonia laríngea: distonia adutora, causada por adução exagerada e irregular das cordas vocais, e distonia abdutora, caracterizada por contração dos músculos cricoaritenóideos posteriores durante a fala, resultando em inapropriada abdução das cordas vocais. Pacientes com distonia adutora exibem um padrão de voz cansado, com timbre metálico, áspero, tenso-estrangulado do tipo sufocado, com início e término abrupto da voz, resultante de quebras curtas na fonação (entrecortada). Ocorre uma redução da maciez da fala e a mesma torna-se menos compreensível. Cantando é usualmente menos afetado do que falando, exceto nos casos severos. Distonia abdutora é muito menos freqüente. Pacientes exibem uma voz assoprada ou sussurrada e de esforço, resultando em segmentos afônicos. A voz fica reduzida em altura e a fala é difícil de se entender[12,13].

3.6. Espasmo hemifacial

Espasmo hemifacial é um dos mais comuns distúrbios do movimento craniofaciais. Estes espasmos são caracterizados por contrações unilaterais dos músculos da face. Eles podem ocorrer pela combinação do orbicular dos olhos, frontal, risório, zigomático maior e platisma. Espasmo hemifacial não é uma forma de distonia, mas, sim, mais provavelmente, por uma irritação do nervo facial por compressão vascular na saída do tronco cerebral[14].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no Protocolo com toxina botulínica os pacientes que apresentarem uma das seguintes formas de distonia ou espasmo, segundo critérios clínicos descritos acima:

- blefaroespasmo;
- distonia cervical;
- distonia de membro;
- distonia oromandibular;
- espasmo laríngeo;
- espasmo hemifacial.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do Protocolo todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos itens abaixo:

- hipersensibilidade conhecida a um dos componentes da neurotoxina;
- perda definitiva de amplitude articular por contratura fixa, no caso das distonias segmentares;
- anticorpo contra a toxina;
- gestantes ou mulheres em amamentação;
- doença neuromuscular associada (doenças do neurônio motor, miastenia gravis, Eaton-Lambert)
- pacientes em uso de potencializadores do bloqueio neuromuscular, tais como aminoglicosídeos

6. TRATAMENTO

6.1. Fármaco

Toxina botulínica tipo A (TB-A) é uma neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum*. A TB-A interfere com a transmissão neuronal por bloqueio da liberação de acetilcolina, que é o principal neurotransmissor da junção neuromuscular, levando à fraqueza e atrofia dos músculos estriados[15,16]. Por esta ação é usada em condições em que ocorre uma atividade muscular exagerada, como é o caso das distonias.

A TB-A injetada perifericamente pode também interferir em mecanismos centrais. O primeiro é através de denervação química de neurônios gama para fibras intrafusais levando à redução de estímulos aferentes provenientes dos fusos para a medula. O segundo mecanismo seria por remodelação das vias sensório-motoras centrais, por alteração do processo de retroalimentação da região muscular injetada[5,6].

As duas apresentações comerciais de TB-A, indicam formas de armazenamento, diluição e doses de administração diferentes. São produtos biológicos de provável comportamento distinto. Existem controvérsias na literatura sobre a equivalência das duas apresentações. As unidades de uma toxina são exclusivas para aquele produto, não existindo unidade-padrão internacional. As características das duas toxinas botulínicas são apresentadas na tabela abaixo. Para fins de distinção entre elas, chamaremos toxina botulínica A tipo 1 (TB-A1) a apresentação na qual 1U = DL50 0,04 ng (apresentação de 100 U/frasco) e de toxina botulínica A tipo 2 (TB-A2) para apresentação 1U = DL50 0,025 ng (500U/frasco).

Até o momento, somente quatro estudos randomizados e controlados foram realizados com o objetivo de responder à questão de qual o fator de conversão para obtenção de uma bioequivalência entre a TB-A1 e TB-A2 deveria ser utilizado.

Em um estudo duplo-cego com 212 pacientes com blefaroespasmo essencial que receberam uma aplicação com TB-A1 e outra com TB-A2, em duas sessões separadas de tratamento (na primeira sessão o paciente recebiam randomicamente uma das drogas e na segunda a outra droga era utilizada) foi utilizada uma razão TB-A1:TB-A2 de 1:4[17]. Este estudo não mostrou diferenças significativas quanto à duração do efeito do tratamento entre as duas preparações. O número de paraefeitos foi menor com a TB-A1 do que com a TB-A2 (P<0,05).

Em um segundo estudo, no qual 91 pacientes com blefaroespasmo ou espasmo hemifacial, previamente virgens de tratamento, foram tratados com TB-A1 ou TB-A2, na proporção de 1:4, não houve diferenças significativas entre as duas drogas quanto ao tempo de duração do efeito clínico e quanto aos efeitos adversos observados[18].

Um terceiro estudo clínico randomizado avaliou 73 pacientes com distonia cervical tratados previamente com TB-A1 e que receberam, de forma randomizada, a dose definida clinicamente da TB-A tipo 1 (35 pacientes) ou três vezes a dose em unidades da TB-A tipo 2 (38 pacientes)[19]. Os resultados foram similares entre as duas apresentações de TB-A quanto à eficácia, duração do efeito clínico e taxa de efeitos adversos.

No quarto estudo[20], duplo-cego randomizado, foram realizado três períodos de *cross over* envolvendo 54 pacientes com distonia cervical que vinham em tratamento com TB-A tipo 1. Os pacientes receberam os seguintes tratamentos em ordem randomizada: TB-A tipo 1 na dose previamente efetiva, TB-A tipo 2 na dose de 1:3 e TB-A tipo 2 na dose de 1:4. Este estudo encontrou que a TB-A tipo 2 (nas proporções 1:3 e 1:4) é mais eficaz que a tipo 1 em termos de controle da distonia e do quadro doloroso associado, porém com uma incidência maior de efeitos adversos. Os autores sugerem que o adequado fator de conversão seja menor que três.

Em síntese, até o momento, devido à existência de poucos estudos randomizados e que utilizam diferentes populações-alvo e desenhos clínicos, é impossível concluir-se quais os fatores de conversão mais adequados entre a TB-A tipo 1 e 2[21].

Características das apresentações comerciais da TB-A

	TB-A1	TB-A2
Apresentação	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável
Embalagem	A vácuo	Congelado
Tamanho do frasco	10 ml	3ml
Composição	0,5 mg de albumina humana + 0,9 mg de NaCl	0,125 mg de albumina humana + 2,5 mg de lactose
Tamanho do complexo protéico	900k-D	150-500 k-D
Quantidade de proteína/ frasco	4,8 ng	12,5 ng
1U = DL50	0,04 ng	0,025 ng
Armazenagem pré-diluição	Abaixo de -4°C	4 - 8 °C
Armazenagem pós-diluição	4 - 8 °C	4 - 8 °C
Tempo de validade pré-diluição	24 meses	12 meses
Tempo de validade pós-diluição	4 horas	1 hora

6.2. Esquema de administração

Para a aplicação da TB-A as seguintes normas técnicas são recomendadas:

- utilizar sempre solução salina (soro fisiológico 0,9%) sem conservantes para diluição;
- evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a diluição e recuperação do medicamento para a seringa de injeção;
- aguardar no mínimo 3 meses entre as aplicações para diminuir o risco da formação de anticorpos;
- indicar e modificar as injeções de acordo com o resultado terapêutico obtido;
- empregar eletroestimulador ou eletromiografia, para as aplicações, nos casos de distonias de membros e de alguns casos de distonias cervicais, de modo a localizar-se os pontos motores com maior precisão;

- aplicar as injeções em múltiplos pontos parece produzir melhores resultados. Em músculos grandes ou distais, deve-se injetar em pelo menos 2 pontos;
- injetar a TB-A em mais de um músculo no mesmo procedimento, desde que as doses de medicamento disponíveis sejam adequadas para cada músculo injetado;
- a critério médico, realizar os procedimentos sob sedação ou anestesia geral, principalmente em crianças.

As doses e esquemas de administração devem estar de acordo com a severidade e extensão da distonia. Ajustes de dose e de grupos musculares devem ser feitos nas injeções subseqüentes dependendo da resposta clínica obtida.

As doses e grupos musculares injetados nas diferentes formas de distonia nos quais o tratamento com a TB-A está indicado são apresentados a seguir.

6.2.1. Blefaroespasmo

No blefaroespasmo, usualmente administra-se de 3 a 5 pontos ao redor dos olhos (*Orbicularis palpebrarum*). A dose inicial recomendada é da injeção de 1,25 a 2,5 U TB-A1 ou 5U TB-A2 por ponto. Deve-se evitar a porção central da pálpebra superior, para que não ocorra a indesejada difusão para o elevador da pálpebra superior, o qual pode levar a ptose palpebral. Injeções centrais na pálpebra inferior também devem ser evitadas[18].

A dose inicial por olho é 10-12,2 U (30-120 U TB-A2). Se a resposta clínica inicial for inadequada, as doses podem ser aumentadas cerca de 2 a 4 vezes. Doses maiores que 5U de TB-A1 por sítio não trazem beneficio adicional e não deveriam ser utilizadas[15,31]. Em pacientes com contração concomitante da região da sobrancelha, pontos adicionais de injeção devem ser dados no *Corrugator supercilii*[32,33].

A melhora clínica começa a ser observada 1 a 3 dias após as injeções[22]. O efeito clínico máximo é observado em 1 a 2 semanas e dura por aproximadamente 3 meses[31,33,34]. Repetição das injeções pode ser continuada indefinidamente.

6.2.2. Distonia cervical

Pacientes com distonia cervical, tratados com TB-A, apresentam melhora significativa na posição anormal da cabeça e da dor quando comparados com o grupo placebo[35-37]. A correta seleção dos músculos envolvidos é o fator determinante mais importante para adequada resposta ao tratamento com toxina botulínica. Os grupos musculares selecionados para aplicação dependem do tipo de distonia. As doses e músculos são sumarizados na tabela abaixo[38].

Tipo de Distonia Cervical	Músculos Envolvidos	Pontos de aplicação	Dose de Toxina Botulinica A (unidades)	
			TB-A1 (frasco 100U) dl5o 0,04ng	TB-A2 (frasco 500U) dl5o 0,025ng
Tipo I: Cabeça girando para o lado e elevação do ombro	Esternocleidomastoideo Elevador da escápula Escalenomínimo Esplênio Trapézio	mínimo 2 1 a 2 2 1 a 3 1 a 8	50 a 100 50 25 a 50 25 a 75 25 a 100	150 a 400U 200 75 a 200 75 a 300 75 a 400
Tipo II: Apenas rotação da cabeça	Esternocleidomastoideo	mínimo 2 se dose > 25U	25 a 100	75 a 400
Tipo III: Cabeça inclinada para um lado com elevação do ombro	Esternocleidomastoideo Elevador da escápula Escaleno Trapézio	mínimo 2 mínimo 2 mínimo 2 1 a 8	25 a 100 25-100 25-75 25-100	75 a 400 75 a 400 75 a 300 75 a 400
Tipo IV: Espasmo muscular bilateral na região cervical posterior com elevação da face	Esplênio bilateral	2 a 8	50 a 200	150 a 800

Cerca de 90% dos pacientes apresenta algum grau de melhora do desvio postural. O tratamento produz redução da dor em 76% a 93% dos indivíduos. Latência entre as injeções e o início da melhora clínica ocorrem em torno de 7 dias[30], porém alguns casos levam de 4 a 8 semanas para aparecer. O pico de resposta se dá em 6 semanas[23,30]. A duração de efeito é de 3 a 4 meses.

6.2.3. Distonia de membro

Assim como na distonia cervical e na espasticidade, a seleção dos músculos para injeções nas distonias focais e segmentares envolvendo membros, dependerá do exame clínico, dos locais de dor e rigidez e/ou da avaliação neurofisiológica de atividade muscular excessiva. As doses recomendadas por músculos envolvidos são mostradas na tabela abaixo.

É recomendado que as injeções de TB-A nas distonias apendiculares, especialmente as envolvendo os membros superiores, sejam realizadas através do recurso neurofisiológico (eletromiografia ou neuroestimulador), visando a identificação correta dos grupos musculares[39-41]. Na cãibra do escrivão, são recomendadas doses iniciais de 5 U para músculos pequenos das mãos e 10 a 20 U para músculos do antebraço.

O tratamento visa à melhoria da postura anormal, alívio da dor associada e/ou restabelecimento da função. Beneficio ocorre em torno de 80% a 90% dos pacientes e é usualmente aparente após 5 a 7 dias das injeções e podem persistir por 3 a 4 meses.

Principais Músculos Envolvidos nas Distonias Focais de Membros Superiores e Inferiores	Dose de Toxina Botulinica A (unidades)	
	TB-A1 (frasco 100 U) DL50 0,04 ng	TB-A2 (frasco 500 U) DL50 0,025 ng
Pectoralis magnus	25-100	100-400
Deltóide	25-100	100-400
Bíceps brachii	50-100	200-400
Brachioradialis	25-75	100-300
Brachiallis	25-50	100-200
Flexor carpi radialis	10-50	40-200
Flexor carpi ulnaris	10-50	40-200
Flexor digitorum	10-30	40-120
Flexor pollicis longus	8-15	32-60
Aductor pollicis	5-15	20-60
Thenar muscles	3-8	12-32
Psoas	100-200	400-800
Quadríceps	100-200	400-800
Adutores do quadril	200-400	400-1000
Tibialis anterior	25-75	100-300
Tibialis posterior	50-150	200-600
Fibularis	50-150	200-600
Gastrocnemius	50-200	200-800
Soleus	25-75	100-300
Flexor digitorum longus	50-100	200-400
Flexor digitorum breves	25-75	100-300

6.2.4. Distonia oromandibular

O tratamento desta condição com TB-A requer o detalhado conhecimento da anatomia local. Avaliação pelo neurologista e otorrinolaringologista é recomendada. Na distonia oromandibular em que existe abertura da boca, os principais músculos envolvidos são do complexo submentoniano e pteregóideo lateral. Quando o espasmo é de fechamento da boca, os músculos que estão relacionados são o masseter, pteregóideo medial (ou interno) e o temporal. As doses recomendadas de TB-A1 são de 12,5 a 50 U para o complexo submentoniano e 25 a 75 U para os masseteres ou, respectivamente, doses de 40 a 200 U e 75 a 300 U da TB-A2[31,42]. Setenta a oitenta por cento dos pacientes com distonia oromandibular beneficiam-se de injeções com TB-A nos músculos apropriados.

6.2.5. Distonia laríngea ou disfonia espasmódica

Antes de um paciente ser considerado candidato para injeções com TB-A, o diagnóstico de distonia laríngea deve ser confirmado por avaliação neurológica e otorrinolaringológica. Achados clínicos devem ser documentados por videolaringoscopia. Na disfonia espasmódica adutora (forma mais comum) o músculo tireoaritnóideo deve ser localizado e injeções percutâneas de TB-A administradas através da membrana cricotireodéia. A dosagem recomendada de TB-A1 varia entre 4 e 10 U de acordo com a severidade da distonia[43]. A melhora da voz observada com TB-A começa após 24 a 72 horas da aplicação e dura por 4 meses[44].

6.2.6. Espasmo hemifacial

O tratamento com TB-A melhora cerca de 88% dos casos de espasmo hemifacial[45]. As injeções podem ser administradas tanto por via subcutânea quanto intramuscular. A literatura não é conclusiva quanto aos sítios de aplicação e as doses padrões utilizadas[46]. Usualmente doses similares às utilizadas no blefaroespasmo são aplicadas nos músculos *orbicularis oculus*[46]. Doses adicionais de 2,5 U a 5U são administradas nos músculos faciais, usualmente ao nível do malar e da musculatura zigomática[47]. A respos-

ta clínica começa a ser observada cerca de 2 a 4 dias após as injeções e atinge um pico de ação na primeira semana[47-50]. O efeito persiste por aproximadamente 16 semanas[22,32,50]. A dose total utilizada é em torno de 17,5 U a 50 U de TB-A1 e 50 U a 200 U de TB-A2.

6.3. Tempo de tratamento

O tempo de tratamento é indeterminado e deve ser mantido se o paciente apresentar a resposta terapêutica proposta e não preencher algum dos critérios de exclusão. As aplicações devem ocorrer em intervalos de três meses. Será considerada "falha terapêutica" se os pacientes não obtiverem os benefícios esperados com o tratamento.

6.4. Efeitos colaterais

Injeções com TB-A são geralmente bem toleradas. Após a injeção, a toxina difunde-se pelos músculos e outros tecidos. Seu efeito diminui com o aumento da distância do ponto de aplicação, porém difusão para músculos vizinhos é possível, especialmente quando volumes elevados são utilizados.

Pode haver sensação dolorosa e equimoses ou formação de hematomas nos pontos de aplicação. Em geral, os efeitos adversos são localizados nos sítios de injeção e estão relacionados à fraqueza excessiva dos músculos injetados, a qual é transitória e bem tolerada[15,16,22-25].

Os efeitos adversos mais comuns seguindo-se administração em músculos periorbitais, tais como os injetados no tratamento do blefarespasmo e espasmo hemifacial são ptose, lacrimejamento, fotofobia e irritação ocular. Alguns pacientes apresentam fraqueza muscular impossibilitando o fechamento dos olhos. Outras complicações incluem borramento da visão, equimoses locais, ectropia, endotropia e diplopia. Alguns pacientes relatam redução acentuada do piscamento levando ao olho seco e queratite. Os efeitos adversos são em geral transitórios e desaparecem em cerca de 3 semanas. Cerca de 10% dos pacientes tratados para blefaroespasmo desenvolvem ptose, a qual melhora espontaneamente em menos de 2 semanas[22,26].

Disfagia é o efeito adverso mais comum após injeções nos músculos cervicais para o tratamento de distonias cervicais. Boca seca, paralisia das cordas vocais e fraqueza da musculatura cervical também podem ocorrer. A ocorrência de disfagia parece estar relacionada com a dose e os músculos injetados. Os efeitos adversos mais sérios são por comprometimento respiratório, o qual pode ocorrer com injeções 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 realizar-se injeções cervicais baixas ou na região dorsal. Efeitos adversos sistêmicos são raros e consistem de um quadro semelhante ao viral, que é transitório e pode persistir por algumas semanas. Injeções intravasculares acidentais podem ocasionar fraqueza muscular generalizada[16,23,27-30].

A dose letal de TB-A não é conhecida em humanos, embora seja estimada em torno de 3000 U da TB-A1. A dose máxima recomendada de injeção em uma seção é de aproximadamente 600 a 800 U da TB-A1.

6.5. Contra-indicações

Incluem-se entre as contra-indicações miastenia gravis ou doenças do neurônio motor. Deve-se evitar a utilização em pacientes gestantes ou que estejam amamentando, assim como em pacientes em uso de aminoglicosídeos. Não se deve realizar tratamento com toxina botulínica em pacientes com infecção nos sítios que necessitem ser injetados. São também contra-indicações relativas a presença de coagulopatia, paciente em uso de anticoagulantes ou antiadesivos plaquetários.

6.6. Benefícios esperados

Não existe um tratamento de cura definitiva das distonias e o tempo de tratamento deve estar baseado na evolução funcional. Os principais benefícios esperados do tratamento com toxina botulínica das distonias são:

- diminuição da freqüência e severidade dos espasmos;
- diminuição da dor e/ou desconforto ocasionado pelos espasmos;
- melhoria da atividade funcional e qualidade de vida dos pacientes.

7. CENTROS DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a organização de Centros de Referência, a serem habilitados/cadastrados pelo Gestor Estadual, para avaliação médica e funcional dos pacientes e planejamento do acesso a recursos de reabilitação concomitante com a aplicação de toxina botulínica.

Os pacientes devem ser avaliados por médicos neurologistas com experiência em distúrbios do movimento. Nos casos de distonia laríngea, avaliação otorrinolaringológica também é recomendada.

Convém que a aplicação do medicamento seja realizada por médico especializado em neurologia ou fisiatria ou, nos casos de distonia laríngea, por especialista em otorrinolaringologia, em Centros de Referência definidos pelo Gestor Estadual. Nos casos de distonia de membros, experiência em aplicação de toxina botulínica utilizando guia eletromiográfica e ou eletroestimulação é desejada.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jankovic J, Fahn S. Dystonic disorders. In: J Jankovic, E Tolosa (eds), Parkinson's Disease and Movement Disorders (2nd ed). Baltimore: Williams & Wilkins, 1993;337.
2. Tolosa ES, Martí MJ. Adult-onset idiopathic torsion dystonias. In: In Watts, R.L. and Koller, W.C. (eds), Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice. McGraw-Hill, New York, 1997, 429-41.
3. Yébenes JG, Pernaute RS, Tabernero C. Symptomatic Dystonias. In: Watts, R.L. and Koller, W.C. (eds), Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice. McGraw-Hill, New York, 1997, 455-75.
4. Tolosa E, Muñoz E. Idiopathic and symptomatic dystonias. In: E Tolosa, WC Koller, OS Gershanik. Differential Diagnosis and Treatment of Movement Disorders. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998; 53-66.
5. Bentivoglio AR, Albanese A. Botulinum toxin in motor disorders. Curr Opin Neurol 1999;12:447-56.
6. Munchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. BMJ 2000;320:161-5.
7. Grandas F, Ford J. Blepharospasm: a review of 264 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:767-72.
8. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. Ann Neurol 1983;13:401-11.
9. Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp: a focal dystonia. Brain 1982;105:462-80.
10. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. Mov Disord 1991;6:119-26.
11. Jankovic J, Leder S Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology 1991;1088-91.
12. Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lovelace RE. Clinical and laboratory characteristics of focal laryngeal dystonia: study of 110 cases. Laryngoscope 1988;98:636-40.
13. Rosenfield DB. Spasmodic dysphonia. Adv Neurol 1988;49:317-28.
14. Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. Muscle Nerve 1998;21:1740-47.
15. Patrinely JR, Whiting AS, Anderson RL. Local side effects of botulinum toxin injections. facial Dyskinesias. Advances in Neurology 1988;49:500.
16. Stell R, Thompson PD, Marsden CD: Botulinum toxin in spasmodic torticollis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:920-23.
17. Nussgens Z, Roggenkamper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997;235:197-9.
18. Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes 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;12:1013-8.
19. 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; 64:6-12.
20. 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;72:459-62.
21. Poewe W. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:430.
22. Dutton JJ, Buckley EG. Long-term results and complications of botulinum A toxin in the treatment of blepharospasm. Ophthalmology 1988;95:1529-34.
23. Anderson TJ, Rivest J, Stell R, Steiger MJ, Cohen H, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin treatment of spasmodic torticollis. J Royal Soc Med 1992;85:524-29.
24. Tsui JK, Fross RD, Calne S, Calne DB. Local treatment of spasmodic torticollis with botulinum toxin. Can J Neurol Sci 1987;14:533-35.
25. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne DB. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Can J Neurol Sci 1985;12:314-16.
26. Chen R, Lu C & Tsai C. Botulinum toxin A injection in the treatment of hemifacial spasm. Acta Neurol Scand 1996;94:207-11.

27. Sedory Holzer SE, Ludlow CL. The swallowing side effects of botulinum toxin type A injection in spasmodic dysphonia. Laryngoscope 1996;106:86-92.
28. Boghen D, Flanders M. Effectiveness of botulinum toxin in the treatment of spasmodic torticollis. Eur Neurol 1993; 33:199-203.
29. Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, Heinen F, Wagner M, Deuschl G. Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin: one-year follow-up in 37 patients. J Neurol 1992;239:21-25.
30. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. Neurology 1990;40:277-80.
31. Jankovic J. Blepharospasm and oromandibular-laryngeal cervical dystonia: a controlled trial of botulinum A toxin therapy. Advances in Neurology 1988;50:583-91.
32. Kraft SP, Lang AE. Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. Can J Neurol Sci 1988;15:276-80.
33. 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;2:237-54.
34. Jankovic J and Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1987;37:616-23.
35. 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;40:1213-18.
36. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. Neurology 1996;46:1066-72.
37. Lorentz IT, Subramaniam SS, Yiannikas C. Treatment of idiopathic spasmodic torticollis with botulinum toxin A: a double-blind study on twenty-three patients. Mov Disord 1991;6:145-50.
38. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, Kessler KR, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport(R). J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:13-17.
39. Cole R, Hallett M, Cohen LG. Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. Mov Disord 1995;10:466-71.
40. Geenen C, Consky E, Ashby P. Localizing muscles for botulinum toxin treatment of focal hand dystonia. Can J Neurol Sci 1996;23:194-7.
41. Pullman SL, Greene P, Fahn S, Pedersen SF. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A. Experience with 187 patients. Arch Neurol 1996;53:617-24.
42. Tan E-K, Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. Neurology 1999;53: 2102-07.
43. 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.
44. 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;108:1435-41.
45. Flanders M, Chin D, Boghen D. Botulinum toxin: preferred treatment for hemifacial spasm. Eur Neurol 1993;33:316-19.
46. 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. Advances in Neurology 1988;599-08.
47. Tolosa E, Marti MJ, Kulisevsky J. Botulinum toxin injection therapy for hemifacial spasm. Facial Dyskinesias. Advances in Neurology 1988;49:479-91.
48. Ainsworth JR and Kraft SP. Long-term changes in duration of relief with botulinum toxin treatment of essential blepharospasm and hemifacial spasm. Ophthalmology 1995;102:2036-40.
49. Mauriello JA. Blepharospasm, Meige syndrome, and hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin. Neurology 1985;35:1499-1500.
50. Mauriello JA, Coniaris H, Haupt EJ. Use of botulinum toxin in the treatment of one hundred patients with facial dyskinesias. Ophthalmology 1987;94:976-79.

Ficha Farmacoterapêutica
Distonias - Toxina Botulínica A

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Classificação da distonia: _____
(coletar esta informação na SME)

2.2. Está grávida ou amamentando? ☐ não ☐ sim ➔ contra-indicação para uso da toxina botulínica

2.3. Possui outras doenças diagnosticadas? Quais?

_____
_____
_____

2.4. Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?
- aminoglicosídeos
- anticoagulantes
- antiadesivos plaquetários

Com prescrição médica:

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.5. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

1) tontura, 2) fraqueza, 3) cansaço, 4) mal-estar, 5) dificuldade para engolir, 6) náuseas, 7) boca seca, 8)secura dos olhos 9) irritação nos olhos, 10) visão dupla e turva, 11) lacrimejamentos, 12) sensibilidade à luz, 13) reações alérgicas na pele

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.2. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

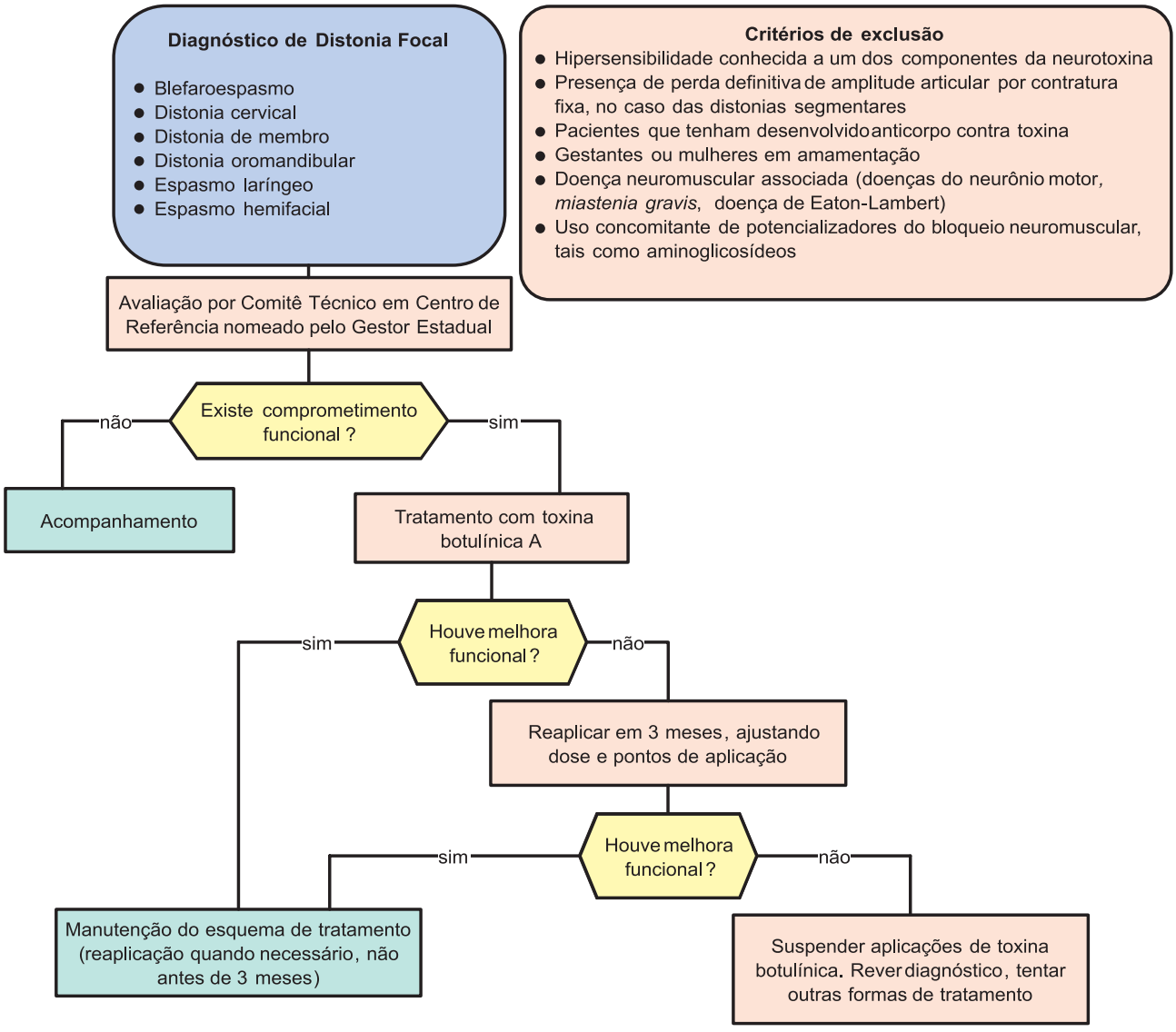
Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

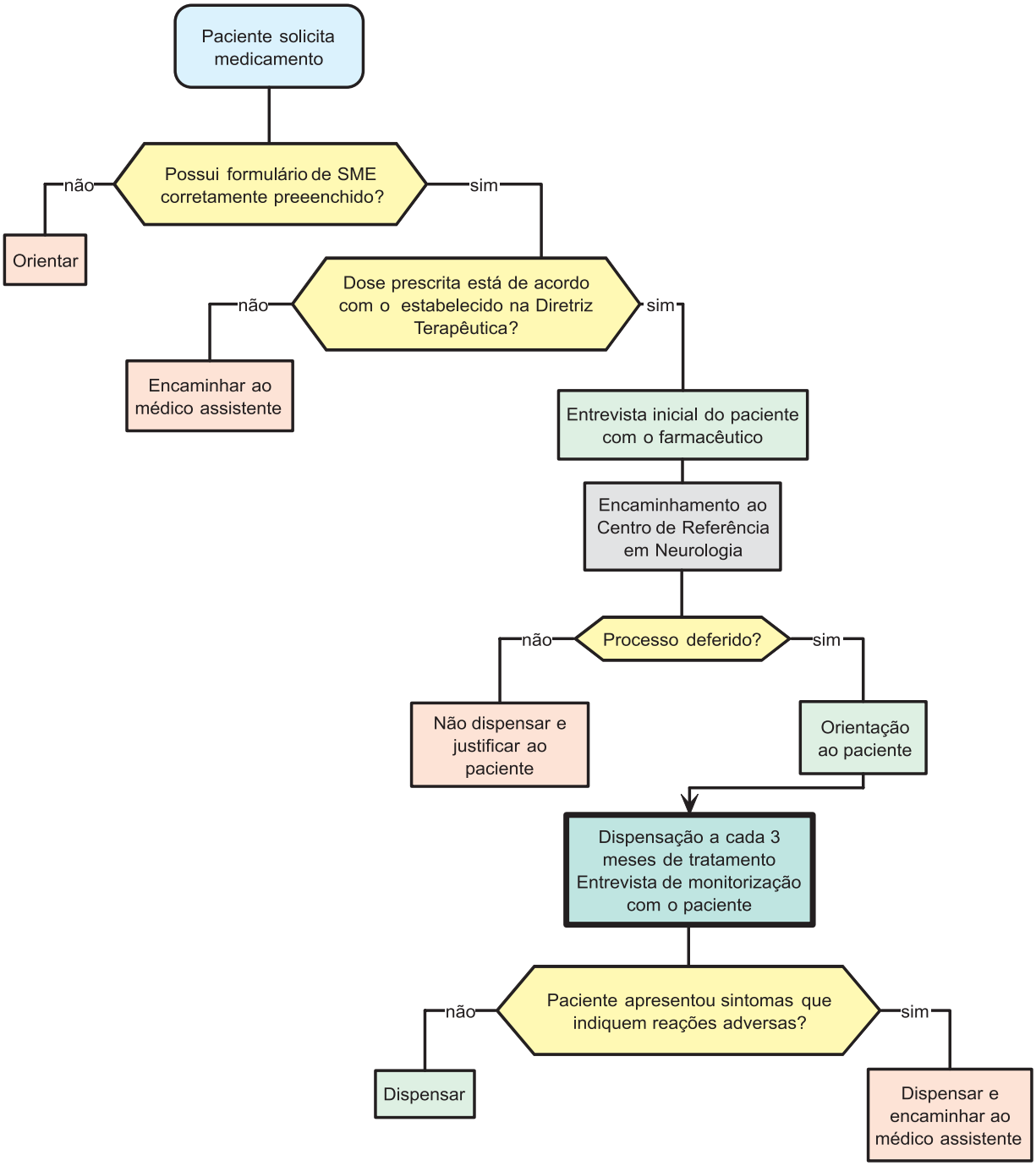
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma de Tratamento das Distonias
Toxina Botulínica A



Fluxograma de Dispensação de Toxina Botulínica A
Distonias



Guia de Orientação ao Paciente
Toxina Botulínica A

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 E ESPASTICIDADE FOCAL DISFUNCIONAL.

1. SOBRE O MEDICAMENTO

- Existem duas apresentações comerciais da toxina botulínica A 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 dor e desconforto que a doença provoca.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Uma das apresentações deve ser congelada enquanto a outra só precisa ser refrigerada. O farmacêutico irá lhe informar qual aprasentação deve ser congelada.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

3. NA HORA DE ADMINISTRAR O MEDICAMENTO

- Este medicamento deve ser aplicado em ambiente hospitalar sob supervisão médica.

4. 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 tontura, fraqueza, cansaço, mal-estar, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, secura e irritação nos olhos, visão dupla e turva, lacrimejamentos, sensibilidade a luz, reações alérgicas na pele.
- Pode ocorrer dor nos pontos de aplicação e formação de hematomas.
- Se sentir algum destes sinais/sintomas comunique-se com seu médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e 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. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure seu médico imediatamente.
- Não indique ou forneça medicamento para qualquer outra pessoa. O uso deste medicamento deve ser acompanhado por um médico.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada 3 meses, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade



8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR
O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA E GUARDAR IMEDIATAMENTE
NO CONGELADOR OU NA GELADEIRA, CONFORME ORIENTAÇÃO.

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

Termo de Consentimento Informado
Toxina Tipo A de *Clostridium Botulinum*

Eu._____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos adversos, relacionados ao uso do medicamento **toxina tipo A de *Clostridium botulinum***, preconizado para o tratamento das **distonias** e da **espasticidade focal disfuncional**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da incapacidade funcional;
- diminuição da rigidez.

Estou ciente:

- de que não existe um tratamento de cura definitiva da lesão;
- o tratamento deve estar inserido em um programa de reabilitação; e o tempo de tratamento deve ser baseado na evolução funcional.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- medicamento classificado na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- sintomas adversos mais comuns são tontura, fraqueza, cansaço, mal-estar, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, secura e irritação nos olhos, visão dupla e turva, lacrimejamentos, sensibilidade à luz, reações alérgicas na pele;
- possibilidade de ocorrência de dor no local de aplicação da injeção;
- a toxina botulínica vem sendo comercializada por dois laboratórios com diferentes nomes comerciais e com diferentes doses preconizadas. Se forem dispensados diferentes nomes comerciais as doses devem ser ajustadas.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

☐ Toxina botulínica A tipo 1 (TB-A1) - 1U = dl50 0,04ng(frasco/ 100U)

☐ Toxina botulínica A tipo 2 (TB-A2) - 1U = dl5o 0,025ng (frasco/500U).

Paciente:		
Documento de identidade		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Alzheimer

Donepezil, Galantamina, Rivastigmina

Portaria SAS/MS nº 843, de 31 outubro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

Síndrome clínica decorrente de doença ou disfunção cerebral, usualmente de natureza crônica e progressiva, a demência caracteriza-se pela perturbação de múltiplas funções cognitivas, incluindo memória, atenção e aprendizado, pensamento, orientação, compreensão, cálculo, linguagem e julgamento. O comprometimento das funções cognitivas é comumente acompanhado, e ocasionalmente precedido, por deterioração do controle emocional, comportamento social ou motivação. A demência produz um declínio apreciável no funcionamento intelectual e interfere com as atividades do dia-a-dia, como higiene pessoal, vestimenta, alimentação, atividades fisiológicas e de toalete[1]. A sobrevida média após o diagnóstico de demência é de 3,3 anos[2].

A doença de Alzheimer (DA) - principal causa de demência - é uma doença cerebral degenerativa primária, de etiologia não totalmente conhecida, com aspectos neuropatológicos e neuroquímicos característicos.

Fatores genéticos são extremamente relevantes, pois, além da idade, a existência de membro da família com demência é o único fator sistematicamente associado, presente em 32,9% dos casos diagnosticados[3]. A DA é transmitida de forma autossômica dominante e as características de idade de início e evolução identificam subtipos diferentes com correlatos genéticos. Por ser autossômica dominante, a penetração é completa, entretanto a manifestação observada na prole não é de 50%, mas de aproximadamente 25%. A redução da manifestação sugere que outros fatores devam fazer parte do processo da doença, caracterizando sua multifatoriedade. O risco relativo geral calculado foi de 3,5 para aqueles sujeitos com pelo menos um parente de 1º grau acometido de demência.

Instala-se usualmente de modo insidioso e desenvolve-se lenta e continuamente por um período de vários anos. O início pode ser na meia-idade ou até mesmo mais cedo, mas a incidência é maior à medida que a idade avança (a partir dos 60-65 anos)[1].

As alterações neuropatológicas e bioquímicas da doença de Alzheimer podem ser divididas em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores ou sistemas neurotransmissores.

As mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amilóide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal.

As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente afetados indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico cortical basal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico.

Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultora: Márcia L. Fagundes Chaves
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

Baseado na hipótese colinérgica da doença de Alzheimer, evidenciada pela perda de neurônios colinérgicos centrais, atividade reduzida da colinacetiltransferase em cérebro de pacientes com Alzheimer e pela correlação de déficit colinérgico e prejuízo da função cognitiva, os inibidores da acetilcolinesterase foram testados com um modesto benefício comprovado.

Vários ensaios clínicos testaram a utilização de alguns representantes desta classe de medicamentos. A maioria dos estudos apresentou um seguimento de 6 a 12 meses e utilizou escalas padronizadas de avaliação de prejuízo cognitivo (ADAS - *Alzheimer's Disease Assessment Scale*) e de estado mental (MMSE - *Mini-Mental State Examination*) como desfechos principais, demonstrando uma diferença de cerca de 4 a 5 pontos na escala ADAS (escala de 0 a 70, sendo que os valores mais elevados representam maior prejuízo). Considerando que a história natural da doença prevê uma deterioração anual de 8% a 10% nesta escala[4], tal diferença significa uma redução de aproximadamente 6 meses na história natural do Alzheimer[5].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- G30.- Doença de Alzheimer
- F00.- Demência na doença de Alzheimer

3. DIAGNÓSTICO

O requisito primário para o diagnóstico de demência é a evidência de um declínio tanto na memória quanto no pensamento, o qual é suficiente para comprometer atividades pessoais da vida diária.

O comprometimento da memória afeta tipicamente o registro, o armazenamento e a evocação de novas informações, porém material familiar e os aprendizados mais antigos (mais precoces na vida) podem também ser perdidos, especialmente nos estágios mais tardios.

O processamento de informações é afetado, de modo que o indivíduo tem progressivamente mais dificuldade em responder a mais de um estímulo de cada vez, tal como participar de uma conversa com várias pessoas ao mesmo tempo.

Os sintomas e comprometimentos mencionados devem ser evidentes por pelo menos seis meses para que um diagnóstico clínico confiável de demência seja feito[1,4].

O diagnóstico de doença de Alzheimer é feito por exclusão.

3.1. Critérios para o diagnóstico clínico de provável doença de Alzheimer[4,6]

- Presença de demência estabelecida por teste objetivo;
- Prejuízo da memória e de pelo menos uma outra função cognitiva (linguagem ou percepção, por exemplo);
- Piora progressiva da sintomatologia;
- Ausência de distúrbio do nível de consciência;
- Início dos sintomas entre 40 e 90 anos, mas mais freqüentemente após os 65 anos;
- Ausência de distúrbios sistêmicos e/ou outra doença do sistema nervoso central que poderiam acarretar déficit cognitivo progressivo (demência), como por exemplo hipotireoidismo.

O diagnóstico provável é apoiado por:

- deterioração progressiva de funções cognitivas, tais como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxias) e percepção (agnosias);
- atividades do dia-a-dia prejudicadas e padrão de comportamento alterado;
- história familiar de demência, particularmente se confirmada por exame anatomo-patológico;
- exames complementares normais (EEG, TCC, RM) ou com alterações inespecíficas (por exemplo, EEG com lentificação, TCC com atrofia difusa);
- evidência documentada de progressão da atrofia cerebral.

Outros achados clínicos consistentes com provável DA, após exclusão de outras causas de demência:

- platô no curso da doença;
- sintomas associados de depressão, insônia, incontinência, ilusões, surtos de descontrole (verbal, emocional ou físico), mudanças no comportamento sexual e perda de peso.

Em fase avançada da doença, ocorrem alterações motoras, como aumento do tônus muscular e alterações da marcha, entre outras.

3.2. Critérios para o diagnóstico clínico de possível doença de Alzheimer[4,6]

- Feito com base na síndrome demencial, na ausência de outras alterações neurológicas, psiquiátricas ou sistêmicas suficientes para produzir demência mesmo que em presença de variações de apresentação do início ou do curso clínico;
- Pode ser feito na presença de uma segunda alteração sistêmica ou cerebral suficiente para produzir demência, mas não considerada causa do quadro demencial presente;
- Pode ser usado em investigações, quando um único e gradual déficit cognitivo severo é documentado na ausência de outras causas identificáveis.

3.3. Critérios para diagnóstico de doença de Alzheimer definitiva[4,6]

- Preenchimento dos critérios de provável DA com comprovação por histopatologia de tecido cerebral por biópsia ou autópsia.

Achados que tornam o diagnóstico de DA improvável ou incerto:

- início súbito;
- achados neurológicos focais como hemiparesia, alterações de sensibilidade e dos campos visuais, sinais cerebelares, crises convulsivas, entre outras, no início da doença ou muito precoces no curso da doença.

Em até 10% a 15% dos casos, a demência da DA pode coexistir com demência vascular.

3.4. Diagnóstico Laboratorial

Não existem exames que confirmem o diagnóstico de DA. Tal confirmação só é possível por biópsia cerebral ou necropsia (autópsia).

Os exames complementares servem para a exclusão de outras condições que poderiam provocar demência que não a DA.

No entanto, utilizando-se os critérios padronizados, a correlação (acurácia) entre o diagnóstico clínico provável para DA com os achados de biópsia/autópsia alcança 80% a 90%[7].

A inclusão de pacientes com início mais precoce de doença diminui a acurácia.

O MMSE[4] e a Escala Clínica de Avaliação de Demência (CDR - *Clinical Dementia Rating Scale*) constituem-se instrumentos padronizados fundamentais.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo pacientes que apresentarem todos os itens abaixo:

- ter sido avaliado por um neurologista e/ou psiquiatra e/ou geriatra;
- preencher os critérios clínicos de demência por doença de Alzheimer possível ou provável;
- apresentar Mini-Exame do Estado Mental com escore entre 12 e 24 [8] para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e entre 8 e 17 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;
- apresentar Escala CRD 1 ou 2 (demência leve ou moderada);
- ter sido avaliado por um comitê de especialistas a ser instituído pelo gestor estadual.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não serão incluídos neste Protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos um dos itens abaixo:

- avaliação, por parte do médico assistente e/ou do comitê de especialistas, que o paciente apresentará má aderência ao tratamento;
- evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultâneas não compensadas;
- insuficiência cardíaca grave ou arritmia cardíaca;



- síndrome parkinsoniana (Doença de Parkinson ou síndrome parkinsoniana);
- diarréia;
- doença péptica sem resposta ao tratamento.

6. CENTROS DE REFERÊNCIA

O diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento dos pacientes portadores da DA deverão ocorrer nos Centros de Referência em Assistência à Saúde do Idoso, definidos pelas Portarias GM/MS nº 702 e SAS/MS nº 249, ambas de 12 de abril de 2002.

A aquisição dos medicamentos previstos neste Protocolo é de responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, em conformidade com o Programa de Medicamentos Excepcionais.

A dispensação poderá ocorrer na própria secretaria de saúde ou, a critério do Gestor Estadual, nos Centros de Referência. Nesse último caso, deve ser celebrado um acordo operacional entre a Secretaria de Saúde do Estado e o Centro de Referência e, estabelecidos mecanismos de avaliação, acompanhamento e controle.

7. TRATAMENTO

7.1. Fármacos e esquema de administração

Os medicamentos abaixo poderão ser utilizados. Não serão permitidas associações entre eles.

- Donepezil: dose inicial de 5mg ao dia, podendo ser aumentada para 10mg ao dia, caso não haja resposta em algumas semanas[8-11].
- Galantamina: dose inicial de 5 a 8mg ao dia com aumento gradual até 24 a 25mg ao dia[8,10,21-24].
- Rivastigmina: dose inicial de 1,5 mg duas vezes ao dia com aumento gradual até 6mg duas vezes ao dia[8,10,12-20]

7.2. Critérios de Interrupção de Tratamento

O tratamento deve ser suspenso em 3 situações distintas[8]:

- Após 3-4 meses do início do tratamento, o paciente deverá ser reavaliado; não havendo melhora ou estabilização da deterioração do quadro o tratamento deve ser suspenso por falta de benefício;
- Mesmo que em tratamento continuado, este deve ser mantido apenas enquanto o MMSE estiver acima de 12 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade e acima de 8 para pacientes com menos de 4 anos de estudo, abaixo do que não existe nenhuma evidência de benefício de tratamento e este deve ser suspenso; de forma semelhante, somente devem ser mantidos em tratamento pacientes com Escala CDR igual ou inferior a 2;
- Intolerância ao medicamento.

8. MONITORIZAÇÃO

Três a quatro meses após o início do tratamento, o paciente deve fazer uma reavaliação no Centro de Referência. Após este período, as reavaliações nos Centros de Referência devem ocorrer a cada 4 a 6 meses, para avaliar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento através de avaliação clínica e realização do MMSE e da Escala CDR.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da DA, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas - Coord. Organiz. Mund. Da Saúde; trad. Dorgival Caetano. - Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
2. Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M´Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. N Engl J Med 2001;344:1111-16.
3. Heyman A, Peterson B, Fillenbaum G, Pieper C: The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) Part XIV: demographic and clinical predictors of survival in patients with Alzheimer's disease. Neurology 1996;46:656-660.
4. Mayeux R e Sano M. Treatment of Alzheimer's disease. N Engl J Med 1999;341:1670-79.

5. O'Brian JT e Ballard CG. Drugs for Alzheimer's disease. BMJ 2001;323:123-4.
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984;34:939-944.
7. Nagy Z, Esiri MM, Hindley NJ, Joachim C, Morris JH, King EM, et al. Accuracy of clinical operational diagnostic criteria for Alzheimer's disease in relation to different pathological diagnostic protocols. Dement Geriatr Cogn Disord 1998;9219-26.
8. National Institute for Clinical Excellence. Guideline on the use of Donepezil, Rivastigmine and Galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology Appraisal Guidance No. 19 - January 2001.
9. Birks J, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Uptodate Software.
10. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: Management of Dementia (an evidence-based review) - Report of the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1154-66.
11. Hamdy RC. Management of Alzheimer's disease. Clin Ver Fall 1999:26-30.
12. Anand R, Gharabaw G, Enz A. Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelonth (ENA-713) in Alzheimer's disease: an overview. J Drug Dev Clin Pract 1996;8:1-8.
13. Anand R, Gharabaw G. Clinical Development of Exelonth (ENA-713): the ADENA® programme. J Drug Dev Clin Pract 1996;8:9-14.
14. Baladi JF, Bailey PAB, Black S, Bouchard RW, Farcnik KD, Gauthier S, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease: Canadian interpretation of intermediate outcomes measures and cost implications. Clin Ther 2000;22:1549-61.
15. Birks J, Grimley Evans J, Iakavidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Uptodate Software.
16. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J, for the ENA 713 B352 Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetyl cholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychopharmacology 1998;1:55-65.
17. Farlow M, Anand R, Messina J, Hartman R, Veach J. A 52-week study of the efficacy of Rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. Eur Neurol 2000;44:236-41.
18. Hammad G. Rivastigmine: real hopes for clinical treatment of Alzheimer's dementia. J Clin Research 1999;2:103-10.
19. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al, on the behalf of the B303 Exelon Study Group. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial. BMJ 1999;318:633-40.
20. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease. Behavioural Neurology 1998;11:211-16.
21. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W and the Galantamine USA-1 Study Group. Galantamine in AD - a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. Neurology 2000;54:2261-8.
22. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: A Review of its use in Alzheimer's Disease. Drugs 2000;60:1095-1122.
23. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilenfeld S, Ding C, and the Galantamine USA-10 Study Group. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. Neurology 2000;54:2269-76.
24. Wilcock GK, Llianfeld S, Gaens E, on behalf of the Galantamine International -1 Study Group. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. BMJ 2000;321:1-7.



Ficha Farmacoterapêutica
Doença de Alzheimer - Donepezil, Galantamina, Rivastigmina

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Qual o grau de escolaridade do paciente? _____

2.2. Qual o escore do Mini-Exame do Estado Mental do paciente?
☐ entre 12 e 24 ➔ Critério de inclusão para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade
☐ entre 8 e 17 ➔ Critério de inclusão para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade
☐ nenhum dos anteriores ➔ Critério de exclusão

2.3. Qual a Escala Clínica de Avaliação de Demência (CDR)?
☐ 1ou 2 ➔ Critério de inclusão
☐ outro ➔ Critério de exclusão

2.4. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

_____

2.5. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.6. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim ➔ Com que freqüência? _____

2.7. É fumante? ☐ não ☐ sim ➔ Quantidade: _____

2.8. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:1) tonturas, 2) dor de cabeça, 3) náuseas, 4) vômitos, 5) diarréia, 6) perda do apetite, 7) desmaios, 8) pressão alta, 9) cansaço, 10) insônia, 11) sonolência, 12) confusão, 13) alucinação, 14) azia, 15) prisão de ventre, 16) perda de peso, 17) infecção urinária, 18) fraqueza muscular, 19) rinite.

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.2. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose



Escores das escalas

	Mini-exame do Estado Mental		Escala Clínica de Avaliação de Demência	
Data	Médico prescritor	Médico perito	Médico prescritor	Médico perito

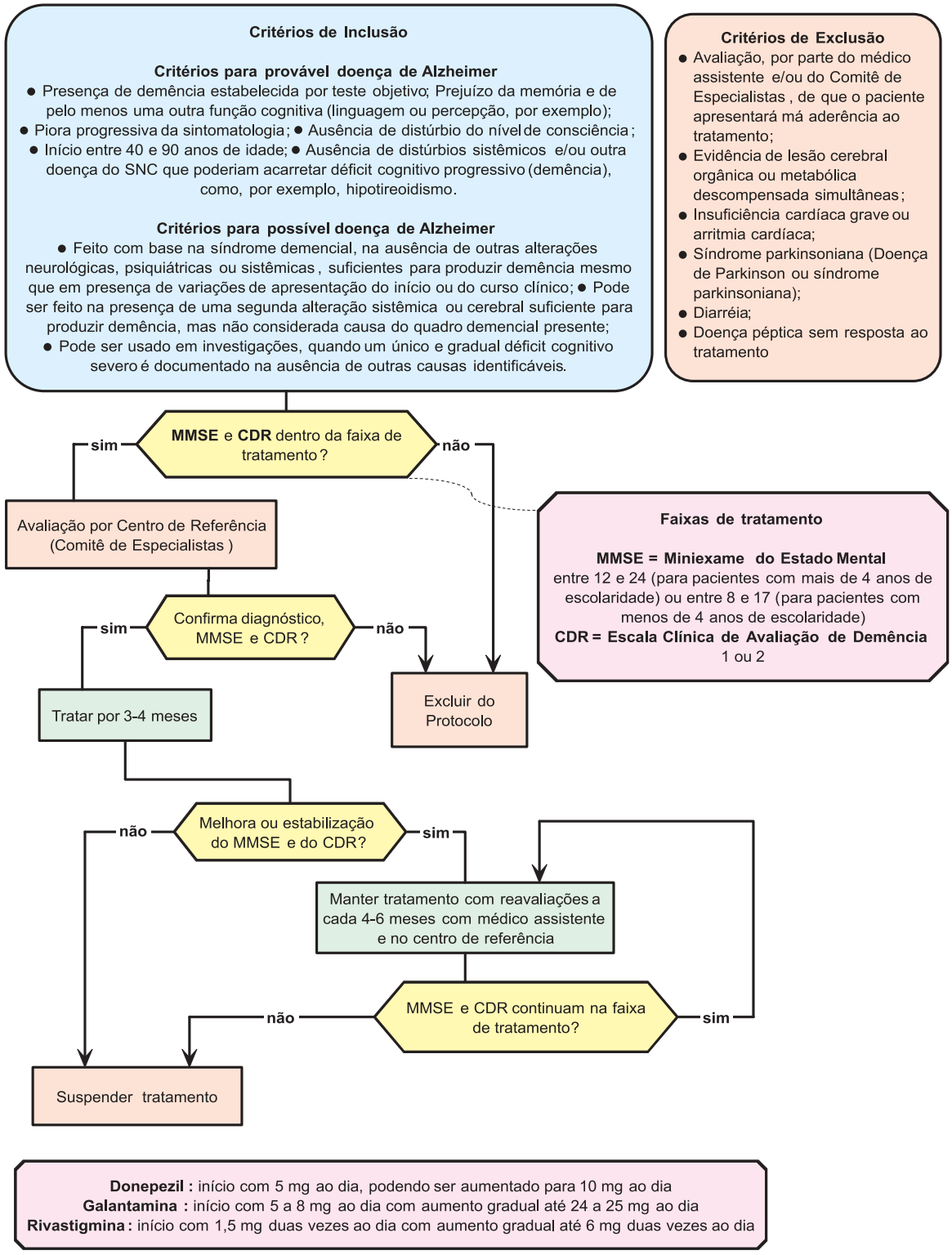
Observação: O Centro de Referência deve encaminhar os escores obtidos a cada reavaliação do tratamento.

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

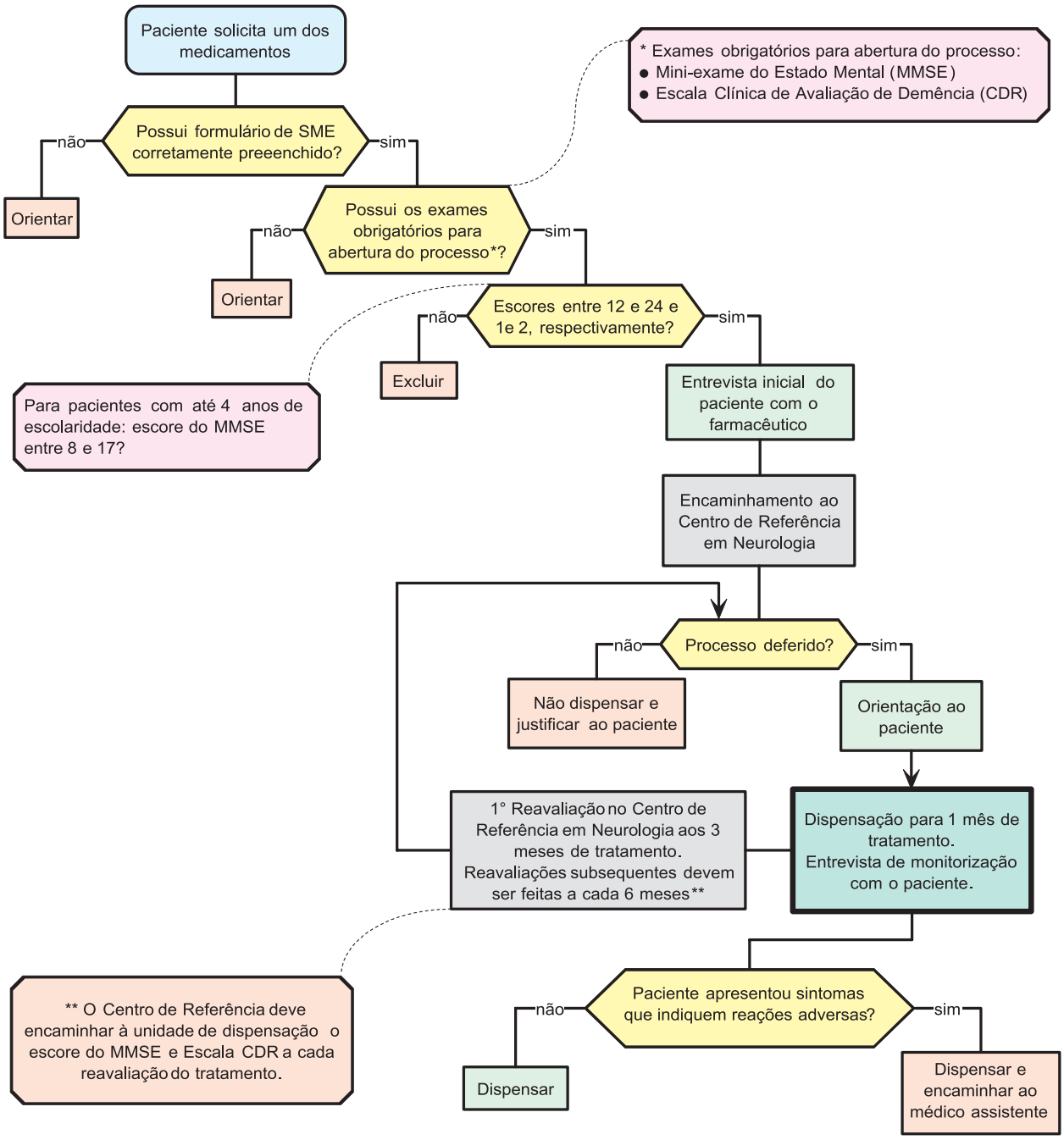
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma de Tratamento da Doença de Alzheimer
Donepezil, Galantamina, Rivastigmina



Fluxograma de Dispensação de Donepezil, Galantamina, Rivastigmina
Doença de Alzheimer



Guia de Orientação ao Paciente

☐ Donepezil ☐ Galantamina ☐ Rivastigmina

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 AGE NO SENTIDO DE DIMINUIR A EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evitar lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original;
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas inteiras, sem abri-las ou mastigá-las, com um copo de água.
- Siga os horários estabelecidos pelo seu médico.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**
- ☐ **Donepezil**: pode ser tomado antes, durante ou após as refeições.
- ☐ **Galantamina e Rivastigmina**: podem ser tomados junto com alimentos, no café da manhã e no jantar.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, especialmente no início do tratamento, que tendem a desaparecer no decorrer do uso.
- As principais reações são náuseas, vômitos, diarréia, dores abdominais, perda de apetite, cansaço, dor de cabeça, sonolência, prisão de ventre, azia, tonturas.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento, comunique-se com seu médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. 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 sua saúde.
- Em caso de emergência médica ou possibilidade de qualquer tipo de cirurgia comunique ao médico ou dentista sobre o uso deste medicamento.

5. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida.
- Tome bastante água durante o tratamento, no mínimo 2 litros por dia, ou conforme orientação do médico.



6. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade;
  - MMSE e escala CDR realizados pelo médico especialista no Centro de Referência em Alzheimer: ao final dos 4 meses de tratamento e, após, a cada 6 meses.

7. EM CASO DE DÚVIDAS

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

8. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Termo de Consentimento Informado
Donepezil, Galantamina, Rivastigmina

Eu _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos **donepezil**, **galantamina** e **rivastigmina** para o tratamento da **doença de Alzheimer.**

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- redução na velocidade de progressão da doença;
- melhora da memória e da atenção.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicações classificadas na gestação como:
  - categoria C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): **donepezil**;
  - categoria B (significa que risco para o bebê é muito improvável): **galantamina** e **rivastigmina**;
- risco de ocorrência dos seguintes efeitos colaterais:
  - **donepezil:** *freqüentes:* dor de cabeça, náuseas e diarréia; *menos freqüentes:* síncope, dor no peito, fadiga, insônia, tonturas, depressão, pesadelos, sonolência, perda do apetite, vômitos, perda de peso, aumento da freqüência urinária, espasmos musculares, artrite e dores pelo corpo;
  - **galantamina:** *freqüentes:* náuseas, vômitos, diarréia; *menos freqüentes:* diminuição da freqüência de batidas do coração, desmaios, dor no peito, tontura, dor de cabeça, depressão, cansaço, insônia, sonolência, tremor, perda do apetite, emagrecimento, dor abdominal, azia e outros sinais de irritação gástrica, gases, infecções urinárias, incontinência, anemia, rinite; *raros:* são descritos a ocorrência de apatia, fibrilação atrial, bloqueio atrio-ventricular, convulsão, delírio, diverticulite, gastrite, gastroenterite, insuficiência cardíaca, aumento da glicose no sangue, pressão baixa, aumento de desejo sexual, sangue nas fezes, palpitação, boca seca, aumento de salivação, vertigem, cálculo renal, retenção urinária.
  - **rivastigmina:** *freqüentes:* tonturas, dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarréia, perda do apetite, dor abdominal; *menos freqüentes:* desmaios, pressão alta, cansaço, insônia, sonolência, confusão, depressão, ansiedade, tontura, alucinação, agressividade, azia e sintomas de irritação gástrica, prisão de ventre, gases, perda de peso, arrotos, infecções urinárias, fraqueza muscular, tremores, rinite.
- necessidade de comparecer às consultas periódicas conforme agendadas e a realizar os exames e avaliações solicitados pelo médico;

Estou ciente de que posso suspender este tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ☐ donepezil
- ☐ galantamina
- ☐ rivastigmina

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Crohn

Sulfasalazina, Mesalazina, Metronidazol, Ciprofloxacina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina, Infliximab, Talidomida

Portaria SAS/MS nº 858, de 04 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus[1,2]. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenosante. Suas manifestações clínicas mais comuns são dor abdominal e diarréia, formação de fístulas e sintomas obstrutivos intestinais. Os segmentos do tubo digestivo mais freqüentemente acometidas são o íleo, o cólon e a região perianal[1]. Além das manifestações no sistema digestório, a doença de Crohn pode ter manifestações extra-intestinais, sendo as mais freqüentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situa-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente[2]. Sabe-se que no Brasil a incidência da doença vem aumentando[3]. Ela inicia-se mais freqüentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária. Não é clínica ou cirurgicamente curável e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e período de remissão pode ser feita com base no índice de atividade da doença de Crohn (IADC)[4] apresentado na Tabela 1, que, por ter sido rigorosamente desenvolvido e validado, é o padrão áureo para a caracterização dos estágios da doença de Crohn[5].

Devido à multiplicidade de apresentações e semelhança com outras patologias, seu diagnóstico é difícil. É feito pela análise conjunta de dados endoscópicos, histológicos e radiológicos, mostrando acometimento focal, assimétrico, transmural ou granulomatoso[2]. A seqüência dos procedimentos diagnósticos é estabelecida pela apresentação clínica[2]. Nos exames radiológicos os achados mais característicos são o acometimento do intestino delgado e a demonstração de fístulas. A endoscopia mostra tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, podendo também ser útil para a coleta de material para análise histopatológica[1]. A análise histológica pode indicar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos, que, apesar de serem considerados patognomônicos, estão presente em menos de 50% dos casos em amostras cirúrgicas[1].



Equipe Técnica: Guilherme Becker Sander, Paulo D. Picon, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Carlos Fernando Magalhães Francesconi
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

Tabela 1- Índice de atividade da doença de Crohn[5]

(multiplicar o valor da coluna 1 pelo da coluna 2, anotando o resultado na coluna Subtotal. Somar todos subtotais para encontrar o valor total do IADC)

Variável	Fator Multiplicador	Subtotal
Média do número de evacuações líquidas ou pastosas por dia nos últimos 7 dias.	x 2	
Dor abdominal, em média nos últimos 7 dias (0-sem dor, 1- dor leve, 2- dor moderada, 3- dor acentuada)	x 5	
Sensação de bem-estar, média dos últimos 7 dias (0- bom, 1- um pouco abaixo da média, 3- ruim, 4- muito ruim, 5- terrível)	x 7	
Número de complicações 1 - artrite ou artralgia 2 - irite ou uveíte 3 - eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftóide 4 - fissura anal ou fístula ou abscesso perirretal 5 - febre acima de 37,8º C	x 20	
Massa abdominal (0-não, 2- questionável, 5- definida)	x 10	
Hematócrito (homens: 47 menos Ht; mulheres: 42 menos Ht em %)	x 6	
Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual (1 menos [peso/peso habitual] x 100 (o resultado deve ser somado ou diminuído ao restante de acordo com o sinal))	x 1	
	Total do IADC	

O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticóides, antibióticos e imunossupressores e objetiva diminuir os sintomas da fase aguda e, após, manter a remissão[2]. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico.

Os tabagistas com doença de Crohn devem receber orientações para parar de fumar[6]. Além disso, existem dados na literatura sugerindo que os pacientes devem evitar o uso de antiinflamatórios não esteróides, pois estes podem agravar as manifestações da doença[7]. Não existem informações clínicas confiáveis de que os antiinflamatórios com inibição seletiva da COX2 possam ser seguros nessa situação.

Os aminossalicilatos disponíveis são a sulfasalazina e a mesalazina. Seus mecanismos de ação *in vivo* não estão completamente esclarecidos[8]. A sulfasalazina é formada pela ligação de uma sulfapiridina ao ácido 5-aminossalicílico. Ela é pouco absorvida no trato digestivo superior. Essa ligação é desfeita no cólon por azorreductases bacterianas, liberando então o ácido 5-aminossalicílico para agir no cólon. A mesalazina é formada apenas pelo ácido 5-aminossalicílico, não tendo, portanto, os efeitos adversos associados à sulfa. A maioria dos pacientes intolerantes à sulfasalazina toleram a mesalazina sem efeitos adversos[8]. Ambas são utilizadas no tratamento de agudizações leve a moderadas e na manutenção de remissões cirúrgicas[2].

Os corticóides são utilizados no tratamento das agudizações manifestas em qualquer segmento do trato gastrointestinal[2]. Não são eficazes na manutenção das remissões nem no tratamento de fístulas. Em uma revisão sistemática recente, a budesonida foi 13% menos eficaz que os corticóides convencionais na indução de remissão e foi inefetiva na manutenção de remissões[9].

Os antibióticos metronidazol e ciprofloxacina podem ser utilizados no tratamento das agudizações leves a moderadas e no tratamento de fístulas.

Os imunossupressores mais estudados são a azatioprina e seu metabólito, a 6-mercaptopurina. Os dados dessas duas medicações são analisados em conjunto, pois a azatioprina é convertida de maneira não enzimática a 6-mercaptopurina, e não há estudo mostrando superioridade entre elas[10]. Podem ser utilizadas na manutenção de recorrências clínicas e cirúrgicas e no tratamento de fístulas[2]. Tipicamente possuem um período de latência para o início do efeito, que situa-se em torno de 4 meses de uso continuado.

A ciclosporina, que age inibindo a produção das interleucinas 2,3 e 4, fator de necrose tumoral alfa e interferon gama[8], pode ser útil em pacientes com doença inflamatória grave ou com fístulas[8].

Outro imunossupressor mais recentemente estudado na doença de Crohn é o metotrexato, que mostrou eficácia no tratamento das agudizações e na manutenção dos pacientes que entraram em remissão após o seu uso. Também tem sido usado no tratamento de fístulas.

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico com atividade antifator de necrose tumoral. A utilidade deste novo fármaco na doença de Crohn foi estudada em pacientes com agudizações moderadas a graves, fístulas e como terapia de manutenção[11]. Em um estudo com 40 pacientes retratados com infliximab, 10 apresentaram efeitos indesejáveis, sendo 6 considerados graves, devendo haver cautela na readministração de infliximab[12]. Existe preocupação, resultante de relatos esporádicos de casos, sobre a possibilidade de o infliximab reativar casos de tuberculose. Em análise de todos os casos de tuberculose ocorridos após o seu uso, viu-se que 56% dos casos ocorreram na forma extrapulmonar. Dados epidemiológicos levaram os autores a concluir que os casos provavelmente deviam-se à reativação de infecção latente[13,14]. Esses autores sugerem que as infecções latentes sejam diagnosticadas antes do uso de infliximab e que seja feita profilaxia para tuberculose durante o tratamento. Desse modo, os pacientes com doença de Crohn devem realizar, preferencialmente em algum momento de sua evolução em que não estejam em uso de imunossupressores, a reação de Mantoux. Adultos com Mantoux positivo (acima de 10 mm) devem realizar profilaxia da tuberculose com isoniazida 4-4,5 mg/kg/dia por 6 meses se utilizarem infliximab (a mesma recomendação pode ser feita para aqueles que utilizarem prednisona em doses acima de 15 mg/dia por um período superior a 1 mês)[15]. Pacientes que realizarem a reação de Mantoux em uso de doses acima de 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês devem ter a reação considerada positiva quando a indução for de mais de 5 mm[15]. Pacientes com manifestações clínicas de infecções, incluindo tuberculose, não devem iniciar o uso de infliximab até que o quadro infeccioso esteja tratado[12]. É necessária monitorização para infecções, incluindo tuberculose miliar, durante e após o tratamento com infliximab, levando-se em consideração que esse tratamento pode mascarar sintomas de infecção, como febre[12]. Também sugere-se o tratamento empírico de estrongilóides antes do início do tratamento com infliximab ou prednisona. Tem sido visto que os pacientes com maiores chances de resposta ao infliximab são os em uso concomitante de imunossupressores, os com doença restrita ao cólon e os não fumantes[16,17].

A talidomida também parece reduzir a ação do fator de necrose tumoral, além de reduzir a ação da interleucina-12[18]. Relatos de caso em que a talidomida foi eficaz em pacientes refratários ao infliximab reforçam a idéia de que a ação da talidomida não se restringe à inibição do fator de necrose tumoral[19]. Ressalta-se o grande potencial teratogênico dessa medicação. A talidomida não deve ser usada em mulheres em idade fértil. Quando utilizada por homens, os casais devem ser orientados a adotar pelo menos dois métodos anticoncepcionais eficazes.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- K50.– Doença de Crohn [enterite regional]
- K50.0 Doença de Crohn do intestino delgado
- K50.1 Doença de Crohn do intestino grosso
- K50.8 Outra forma de doença de Crohn
- K50.9 Doença de Crohn de localização não especificada

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com doença de Crohn em uma das situações abaixo:

a) doença intestinal ativa, ou seja, IADC > 150;
b) remissão clínica, ou seja, IADC < 150;
c) remissão cirúrgica (pacientes submetidos a ressecções intestinais com retirada completa de todos segmentos com acometimento macroscópico);
d) pacientes com fístulas enterocutâneas, perianais ou abdominais.



4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos no Protocolo de tratamento os pacientes nas situações abaixo:

a) menos de 12 anos;

b) contra-indicação à utilização dos medicamentos presentes neste protocolo;

c) disconcordância dos termos do Consentimento Informado.

5. TRATAMENTO E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento da doença de Crohn é definido segundo sua localização, grau de atividade e complicações[2]. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Definir o grau de atividade é complicado devido à multiplicidade de sintomas possíveis e à freqüente co-existência de sintomas de intestino irritável em um mesmo paciente. Índices endoscópicos de atividade também não se mostraram úteis por não terem boa correlação com sintomas[5]. O IADC também pode ser utilizado para classificar os pacientes de acordo com a intensidade de atividade inflamatória, conforme o esquema a seguir[5]:

- em remissão: pacientes com IADC abaixo de 150.
- doença leve a moderada: IADC entre 150-219.
- doença moderada a grave: IADC entre 220-450.
- doença grave a fulminante: IADC acima de 450.

5.1. Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal leve a moderada

Ensaios clínicos publicados nas décadas de 70[20] e 80[21] mostraram a eficácia da sulfasalazina (3 g por dia ou 1 g/15kg/dia) e de corticosteróides no tratamento da fase aguda. A sulfasalazina não foi melhor que o placebo no tratamento de doença no intestino delgado e de maneira geral, foi menos eficaz que os corticóides. Em ensaio clínico randomizado[22], 310 pacientes com doença leve a moderada de íleo e/ou cólon foram divididos em três grupos recebendo diferentes doses de mesalazina e um grupo placebo. O grupo que recebeu 4 g/d de mesalazina teve 43% de pacientes com melhora clínica, *versus* 18% do grupo placebo (P<0,01). Em outro ensaio clínico randomizado, multicêntrico, com 94 pacientes com doença no intestino delgado ativa[23], compararam-se duas preparações de mesalazina (4 g/d) e metilprednisolona (40 mg/d), tendo-se obtido taxas de remissão semelhantes. Em ensaio clínico cruzado com 78 pacientes[24], comparou-se sulfasalazina (3 g/d) com metronidazol (800 mg/d) para pacientes com doença ativa em dois períodos de 4 meses com cada droga. Ao final dos primeiros 4 meses a taxa de resposta foi semelhante nos dois grupos. Após a troca das terapias, pacientes nos quais a sulfasalazina falhou responderam melhor ao metronidazol do que o inverso. Quando comparado ao placebo[25], o metronidazol (um grupo com 10 mg/kg/dia e outro com 20 mg/kg/d) demonstrou melhor resposta no tratamento de doença leve a moderada. O estudo não teve poder estatístico para estabelecer a melhor dose. Em estudo comparando ciprofloxacina (1 g/dia) e mesalazina (4 g/dia)[26], 40 pacientes com doença leve a moderada foram randomizados. Índices comparáveis de remissão completa foram observados em ambos os grupos (56% versus 55%), sugerindo que a ciprofloxacina seja tão eficaz quanto a mesalazina nessa situação clínica.

Conduta recomendada: tendo em vista o perfil de efeitos adversos pior dos corticóides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfasalazina 3-6 g/dia (sulfasalazina 500 mg por dia via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente) e da doença ileal com mesalazina 4 g/dia. Alternativamente, pode-se usar ciprofloxacina 1g/dia ou metronidazol 800-1000 mg/dia. Os pacientes que não obtiverem reposta clínica após 6 semanas devem ser tratados com uma medicação dentre as três alternativas propostas (aminossalicilatos, ciprofloxacina ou metronidazol) ou como tendo doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico.

Os pacientes com doença colônica ou ileocolônica que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina.

5.2. Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal moderada a grave

A eficácia dos corticóides ficou estabelecida através de dois ensaios clínicos randomizados[8,20], em que prednisona (0,25-0,75 mg/kg/dia) e metilprednisolona (48 mg/dia) foram utilizadas em pacientes com doença ativa. Nenhum estudo apropriado foi realizado para avaliação da melhor dose a ser empregada

nessa situação. Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticóide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias depois), a dose é reduzida lentamente, para evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. Mais de 50% dos pacientes vão ficar dependentes de corticóide[2], não se conseguindo diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas[24]. Os resultados dos ensaios clínicos envolvendo azatioprina e seu metabólito, a 6-mercaptopurina, foram conflitantes[28]. Em uma metanálise desses estudos[28], os autores concluíram que a azatioprina e a 6-mercaptopurina são eficazes em induzir a remissão na doença de Crohn, principalmente após a 17ª semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Uma alternativa de imunossupressor menos estudada é o metotrexato parenteral (25 mg por semana IM) que, em um ensaio clínico randomizado[29], mostrou ser superior ao placebo em melhorar sintomas de pacientes com sintomas refratários ao corticóide. O infliximab foi avaliado em um ensaio clínico de 12 semanas de duração em 108 pacientes com doença moderada a grave que eram refratários a outros tratamentos. O desfecho principal era uma redução de pelo menos 70 pontos no IADC, para o qual houve diferença estatisticamente significante beneficiando o grupo infliximab 5 mg/kg[30]. Contudo, considerando o desfecho recomendado atualmente para ensaios clínicos avaliando tratamentos de doença inflamatória ativa, que é índice de remissão clínica, definida com IADC abaixo de 150[5], não houve diferença estatisticamente significativa ao final das doze semanas entre o infliximab e o placebo[30]. O *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), órgão regulador do Reino Unido, recomenda o uso de infliximab para pacientes com agudização grave (IDAC > 300) que tenham sido refratários ou intolerantes a corticóide e a imunomoduladores (azatioprina/6-mercaptopurina ou metotrexate) e para os quais não há possibilidade de cirurgia (por terem doença difusa ou pelo risco de síndrome do intestino curto). Pacientes que tiverem obtido remissão e recidivarem poderão repetir o tratamento, após terem sido informados dos riscos de doses consecutivas deste medicamento[11]. Um estudo aberto avaliou a eficácia da talidomida na manutenção da remissão em pacientes responsivos a infliximab[31]. O estudo teve poucos pacientes, porém as taxas de remissão obtidas com seguimento de 1 ano chegaram a 83%. Os principais efeitos adversos foram sonolência e neuropatia periférica, que, contudo, foram leves e transitórias.

Conduta recomendada: pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona na dose de 40-60 mg/dia. Após melhora clínica, a dose deve ser reduzida 5 a 10 mg por semana até a dose de 20 mg por dia, e, após, reduzida 2,5 a 5 mg por semana até a retirada completa. Pacientes dependentes de corticóide devem iniciar azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia), sendo, após, retirada a prednisona segundo a sintomatologia. Pacientes que não toleram azatioprina/6-mercaptopurina podem iniciar com metotrexate na dose de 25 mg por semana, por via intramuscular, até a remissão dos sintomas. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. Pacientes com doença grave (IADC > 300) e refratários às outras formas de terapia devem ser avaliados para ser considerado o uso de infliximab (5 mg/kg IV em dose única). Este tratamento poderá ser repetido, nos pacientes respondedores, se houver nova agudização. Os intervalos entre as administrações de infliximab não devem ser inferiores a oito semanas. Para os não respondedores ou com contra-indicação ao infliximab, assim como alternativa de manutenção após o uso de infliximab, pode-se utilizar talidomida 50-200 mg por dia.

5.3. Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante

Corticóide parenteral deve ser usado nessa situação[2,32], embora não haja estudos definindo a dose mais apropriada. O *American College of Gastroenterology*[2] recomenda corticóide intravenoso em dose equivalente a 40-60 mg de prednisona. Pacientes que não responderem ao corticóide intravenoso podem responder a ciclosporina parenteral, segundo resultado de estudo não controlado[33]. Não existe benefício do uso de ciclosporina a longo prazo[33], contudo um estudo não controlado mostra benefício do uso de azatioprina como manutenção da remissão induzida por ciclosporina[35], sugerindo que a ciclosporina possa ser uma “ponte” para o emprego de azatioprina nessa situação[2].

Conduta recomendada: esses pacientes devem ser preferencialmente tratados em hospitais terciários. Devem receber terapia de suporte com reidratação, transfusões e suporte nutricional se clinicamente indicado. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. A avaliação cirúrgica deve ser solicitada se houver suspeita de obstrução. Inicia-se com 100 mg hidrocortisona IV, de 8 em 8 h, se não houver contra-indicação. Após a melhora clínica e a retomada da via oral, pode-se trocar o corticóide parenteral por 40-60 mg de prednisona VO, sendo, após, tratados da mesma forma que os pacientes com doença moderada a grave. Pacientes que não responderem ao corticóide parenteral podem ser tratados com ciclosporina IV (início 4 mg/kg IV, após titulado pelo nível sérico). Devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade de acerto na dose, é fortemente aconselhável que a ciclosporina seja empregada apenas em centros com experiência no seu uso. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Pode-se avaliar a necessidade do uso de infliximab (5 mg/kg IV em dose única) em casos de falha ao corticóide. Este tratamento poderá ser repetido, nos pacientes respondedores, se houver nova agudização. Os intervalos entre as administrações de infliximab não devem ser inferiores a oito semanas[11]. Como alternativa de manutenção após o uso de infliximab, pode-se utilizar talidomida na dose de 50-200 mg por dia.

5.4. Tratamento da doença de Crohn em remissão após tratamento clínico

Após a remissão induzida clinicamente, não há benefício da manutenção de sulfasalazina[20,21] ou de mesalazina[2,36,37] como profilaxia de reagudizações. Os corticóides não têm benefício quando usados como terapia de manutenção[2,8,38,39], ainda que alguns pacientes fiquem corticodependentes, não conseguindo diminuir a dose da medicação sem recrudescência dos sintomas. Nessa situação, a azatioprina tem se mostrado útil em permitir a retirada do corticóide[40]. Também é útil na manutenção da remissão clínica[40], havendo estudos corroborando sua indicação por até 5 anos[41]. Não há trabalhos com prazos maiores. Para pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexate, pode-se manter essa droga (15 mg/kg/semana IM) por mais 40 semanas, havendo benefício quanto ao índice de recorrência[42]. Como já observado anteriormente, ciclosporina não tem papel na terapia de manutenção[34].

Conduta recomendada: a critério clínico, pode-se iniciar azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia) para a prevenção de recorrências. Para pacientes dependentes de corticóide, deve-se esperar pelo menos 3 meses de uso de azatioprina/6-mercaptopurina para o início na redução na dosagem do corticóide, que, de qualquer forma, deve ser lenta. Pacientes em remissão induzida por metotrexate podem usar um período adicional do medicamento 15 mg/kg/semana IM.

5.5. Tratamento da doença de Crohn em remissão após tratamento cirúrgico

Ensaio clínico multicêntrico com 232 pacientes demonstrou que o uso de sulfasalazina (3 g/dia) diminui o índice de recorrências nos primeiros dois anos[43]. Também existe benefício no uso de mesalazina (2,4-3 g/dia) nesse contexto[36], mas, de acordo com os resultados de um ensaio clínico com 318 pacientes, esse benefício se restringe a pacientes com doença limitada ao intestino delgado[44]. Outro ensaio clínico controlado com placebo[45] utilizou metronidazol (20 mg/kg/dia) por 3 meses após a cirurgia, observando menor número de recorrências no primeiro ano. Em ensaio clínico randomizado, 6-mercaptopurina (50 mg/d) foi eficaz em prevenir recorrências clínica (53% versus 70%, P<0,05), radiológica e endoscopicamente em relação ao placebo[46].

Conduta recomendada: pacientes com doença colônica ou ileocolônica que forem submetidos a ressecção cirúrgica devem receber sulfasalazina (3 g/dia) por 2 anos. Caso haja intolerância ao medicamento (reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave) ou a doença se localizar apenas no jejuno ou no íleo, podem receber mesalazina (2,4-3 g /dia) por 2 anos. Alternativamente podem receber metronidazol (20 mg/kg/dia) durante 3 meses após a cirurgia. Pacientes com ressecções múltiplas ou doença grave devem receber azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia)[8].

5.6. Tratamento da doença de Crohn complicada por fístulas

Muitos casos de fístulas internas assintomáticas não requerem terapia[8]. Corticóides e aminossalicilatos não têm efeito benéfico nessa situação[10]. Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica[2,8].

Metronidazol foi avaliado em estudo não controlado envolvendo 21 pacientes com fístulas perianais, tendo sido observada melhora sintomatológica em 95% e fechamento completo das fístulas em 56% dos pacientes, sendo que 78% tiveram recorrência 4 meses após o final do tratamento[10]. A 6-mercaptopurina foi avaliada em ensaio clínico randomizado controlado com placebo que envolveu 36 pacientes com 40 fístulas[47], sendo que fechamento completo das fístulas foi observado em 31% deles em comparação com 6% do grupo placebo. Resposta parcial foi obtida em 24% dos pacientes e em 18% dos do grupo placebo. Em outro estudo não controlado, dos mesmos autores, 34 pacientes receberam 6-mercaptopurina 1,5 mg/kg/dia com 77% de resposta após 4 meses de tratamento[10]. Em outro estudo[48], 78 pacientes com fístulas receberam azatioprina, sendo que 31% deles tiveram fechamento completo das fístulas e 54% fechamento parcial. Em uma revisão[49], todos os 39 pacientes tratados com ciclosporina intravenosa em diferentes estudos até o ano de 1998 foram analisados, tendo sido observada uma taxa de resposta de 90%, entre respostas parciais e completas. Um ensaio clínico avaliou o benefício de infliximab, utilizado em 3 doses consecutivas, em 94 pacientes com fístulas abdominais e perineais[50]. Houve diferença estatística na taxa de pacientes que obtiveram fechamento completo das fístulas nos dois grupos que usaram infliximab 5 mg/kg *versus* o grupo que utilizou placebo (55% versus 13%). Contudo, a duração média do efeito benéfico foi de apenas 3 meses e não existem estudos ainda sobre a eficácia de doses repetidas nessa situação. Também não há evidência de que o infliximab seja melhor do que as alternativas delineadas acima. O NICE - *National Institute for Clinical Excellence* do Reino Unido não indica tratamento com infliximab nesta condição clínica[11]. Não existem estudos da profilaxia secundária após a correção cirúrgica das fístulas.

Conduta recomendada: Pacientes com fístulas devem ter avaliação cirúrgica. Se o tratamento clínico for escolhido, são opções para o tratamento de fístulas perianais o metronidazol (20 mg/kg VO) e azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia VO) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia VO). O tempo de uso não está definido, mas as evidências disponíveis são de que o uso continuado é necessário para a manutenção do benefício. Deve-se ter cuidado com os efeitos adversos do metronidazol e da azatioprina/6-mercaptopurina quando utilizados continuamente. Pacientes que não tiverem resposta devem ser reavaliados por uma equipe cirúrgica. Se a escolha pelo tratamento clínico for mantida, pode-se optar, em locais com experiência no seu uso, pela administração de ciclosporina, devendo-se afastar previamente complicações supurativas. O infliximab não está indicado nesta condição clínica[11].

6. SITUAÇÕES ESPECIAIS

6.1. Pacientes Pediátricos

Existem poucos estudos controlados avaliando o tratamento da doença de Crohn em crianças. O tratamento em pacientes abaixo de 12 anos deve ser realizado em centros de referência estabelecidos pelo Gestor Estadual, e qualquer tratamento que difira das linhas gerais deste protocolo deve ter o aval e justificativa de dois especialistas. Existem dúvidas em relação à segurança da ciprofloxacina neste grupo de pacientes, pelo desenvolvimento de artropatias em animais de experimentação, não sendo aconselhável seu emprego em paciente com menos de 18 anos em vista da existência de alternativas eficazes. Deve-se evitar também o uso prolongado de corticóides, que podem agravar o retardo de crescimento que os pacientes pediátricos com doença de Crohn apresentam, devendo-se sempre tentar sua administração em dias alternados. Em pacientes com menos de 18 anos, tanto eles próprios quanto seus responsáveis devem estar cientes do risco de teratogenicidade com o uso de talidomida, sendo que ela não deve ser utilizada se não houver certeza sobre a possibilidade de anticoncepção adequada. A talidomida não deve ser utilizada por mulheres durante toda a idade fértil. Levando-se em conta essas ressalvas e o ajuste das doses pelo peso, o tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos. As doses máximas devem ser as descritas acima para adultos em cada situação clínica. Usam-se as seguintes doses[51]:

- sulfasalazina: 50-75 mg/kg por dia, divididos em duas a quatro tomadas;
- mesalazina: 30-50 mg/kg por dia, divididos em três a quatro tomadas;
- metronidazol: 15 mg/kg por dia (máximo 1 g/dia) divididos em três tomadas;

- prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial) divididos em uma ou duas doses;
- azatioprina: 2-2,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- 6-mercaptopurina: 1-1,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- ciclosporina: 4-6 mg/kg/dia, infusão contínua ou em duas doses diárias;
- infliximab: 5 mg/kg, infusão lenta;
- talidomida: 1,5 a 2 mg/kg por dia antes de dormir[52] e com uma hora de espaçamento das refeições.

6.2. Mulheres Grávidas e Nutrizes

As dúvidas sobre a segurança das medicações usadas na doença de Crohn durante a gestação devem ser contrabalançadas com evidências de que a doença em atividade também pode ser prejudicial à gestação[53]. O IADC não deve ser utilizado durante a gestação, pela modificação de algumas variáveis, como peso e hematócrito.

A sulfasalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. A taxa de malformações com seu uso é semelhante à da população em geral[53]. Pode ser administrada, com cautela, em pacientes que estejam amamentando[54].

A mesalazina é considerada segura durante a gestação[53] e pode ser uma alternativa para pacientes em uso de sulfasalazina que estejam planejando gestar. Aconselha-se cautela no seu uso durante a gestação[54] .

Duas metanálises não encontraram relação entre o metronidazol empregado em curtos períodos e malformações congênitas[53]. A ciprofloxacina foi associada a artropatias em animais, embora em estudos em pacientes sem doença inflamatória intestinal tenha-se mostrado segura quando usada por curtos períodos[53]. Como o uso do metronidazol e da ciprofloxacina é feito por períodos prolongados na doença de Crohn, sugere-se que durante a gestação sejam preteridos, preferindo-se alternativas medicamentosas mais seguras[53]. Também não devem ser usados durante a amamentação[54].

Os corticóides podem ser usados durante a gestação para o controle de doença ativa, parecendo razoável utilizar aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona[53].

Não há estudos definitivos sobre a segurança da azatioprina/6-mercaptopurina durante a gestação, contudo a maioria dos estudos parece demonstrar que ela é segura[53]. Dúvidas quanto à segurança existem também para os usuários homens que estão planejando ter filhos. O risco ser pesado contra a importância de sua manutenção. O medicamento deve ser suspenso pelo menos três meses antes da concepção nos pacientes (homens e mulheres) que decidirem não o risco. Pacientes em uso de azatioprina/6-mercaptopurina não devem amamentar[54].

O metotrexato é fortemente associado a abortos e malformações, devendo ser utilizado com cuidado em mulheres férteis, associado à anticoncepção segura, sendo, também, contra-indicado na amamentação[53].

A ciclosporina tem, provavelmente, o mesmo nível de segurança da azatioprina, e sua relação risco-benefício parece ser favorável ao seu uso em pacientes com colite grave refratárias ao corticóide como meio de evitar cirurgias de urgência[53]. Seus níveis séricos devem ser cuidadosamente monitorizados, pois, em níveis elevados, se associa ao desenvolvimento de dano tubular renal nos conceptos em experimentos animais[53]. Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar[54].

O infliximab não foi avaliado quanto a sua segurança na gestação. Seu uso nessa situação deve ser feito somente se estritamente necessário[55].

A talidomida é altamente teratogênica e está formalmente contra-indicada para qualquer mulher em idade reprodutiva, segundo normas vigentes[56]. Os homens em uso de talidomida devem obrigatoriamente utilizar preservativo nas relações sexuais (mesmo que vasectomizados), sendo que o casal também deve utilizar obrigatoriamente um segundo método anticoncepcional eficaz.

6.3. Forma Fibroestenosante

A forma fibroestenótica da doença de Crohn produz obstrução intestinal mecânica, a qual é manejada por meios cirúrgicos. Contudo, a obstrução secundária à fibroestenose deve ser distinguida da obstrução secundária à forma inflamatória ou fistulosa da doença, que pode responder à terapia medicamentosa proposta anteriormente. O paciente com obstrução fibroestenótica tipicamente apresenta um quadro obstrutivo mais abrupto do que a obstrução inflamatória, que é mais gradual e insidiosa. No entanto, a forma

fibroestenótica dificilmente leva a uma obstrução intestinal completa, catastrófica e repentina[1], situações em que outras causas devem ser cogitadas, como aderências e volvos. Recomendam-se tratamento conservador e observação por equipe clínico-cirúrgica treinada.

6.4. Doença de Crohn em esôfago, estômago e duodeno

Acometimento apenas do esôfago é raro e somente 5% dos pacientes com Crohn têm acometimento gastroduodenal. Existem poucos estudos sobre o tratamento dessas manifestações da doença. Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno é racional o uso de drogas que diminuam a agressão péptica, sendo indicados sulcralfato, bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de próton[57]. Os aminossalicilatos não atingem concentração terapêutica no esôfago e no estômago, pois são formulados de maneira a serem liberados em segmentos mais distais no trato digestivo[58], não sendo úteis para o tratamento da doença nesses locais. Tendo-se em vista essas considerações, o tratamento da doença nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas ileocolônicas da doença.

6.5. Pacientes com Síndrome do Intestino Curto

Pacientes com complicações decorrentes de múltiplas ressecções cirúrgicas devem ser encaminhados a Centros de Referência para o Tratamento da Doença de Crohn.

7. APRESENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

- Sulfasalazina: comprimidos de 500 e 800 mg
- Mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg
- Metronidazol: comprimidos de 250 e 400 mg; suspensão pediátrica com 40 mg/ml
- Ciprofloxacina: comprimidos de 100, 200, 250, 500 e 750 mg
- Hidrocortisona: frasco-ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg
- Prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- 6-mercaptopurina: comprimidos de 50 mg
- Metotrexate: frasco-ampola com 25, 50 e 500 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/ml; ampolas com 50 e 250 mg
- Infliximab: frasco-ampola com 100 mg
- Talidomida: comprimidos de 100 mg

8. EVOLUÇÃO E ACOMPANHAMENTO

Não há indicação do acompanhamento da atividade da doença por métodos endoscópicos, pois a melhora endoscópica não é o objetivo primário do tratamento. A cada seis meses, o IADC deve ser reavaliado e encaminhado ao Gestor Estadual, assim como sempre que uma medicação estiver sendo iniciada, reiniciada ou sua dose estiver sendo alterada.

Antes do início da sulfasalazina, devem-se realizar hemograma, testes hepáticos, creatinina e exame qualitativo de urina (EQU). Estes exames devem ser repetidos a cada duas semanas nos primeiros três meses, mensalmente no segundo e terceiro meses e, após, trimestralmente ou quando clinicamente indicado[54].

Durante o uso de mesalazina recomendam-se dosagens antes do tratamento e, após, periodicamente, de uréia, creatinina e exame qualitativo de urina, pois pacientes com insuficiência renal têm maiores chances de desenvolver nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Valores de ALT, AST, bilirrubinas e fosfatase alcalina podem elevar-se durante o tratamento, mas usualmente normalizam mesmo com a continuidade do tratamento. A incidência de hepatite é rara[59].

Não existe esquema de monitorização laboratorial para a ciprofloxacina e para o metronidazol. A ciprofloxacina altera os testes hepáticos em cerca de 2% dos casos, em 1% altera a creatinina e a uréia e em 0,5% causa alterações hematológicas. Os pacientes em uso de metronidazol não devem consumir álcool até três dias após a interrupção do medicamento. A terapia prolongada com metronidazol pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica, que se



presente indica a suspensão imediata do medicamento[59]. Deve-se realizar exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia.

Para pacientes em uso de corticóides, recomendam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum. Para pacientes em uso de corticóides por períodos superiores a 6 semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica[59].

A azatioprina/6-mercaptopurina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia graves, e hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente[54]. Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Aparentemente não há relação da neutropenia com o efeito benéfico do tratamento, e a dose de azatioprina/6-mercaptopurina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos[54,60]. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente.

A ciclosporina deve ter a dose ajustada conforme seus níveis séricos, que, após, devem ser monitorizados regularmente. A ciclosporina é nefrotóxica, principalmente em idosos e em usuários de outras drogas nefrotóxicas, e também tem efeito hipertensivo. Dosagens de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitas antes do tratamento em pelo menos duas ocasiões e depois do início do tratamento a cada quinze dias durante os primeiros 3 meses de uso e, após, mensalmente se o paciente estiver estável[54]. Nessas ocasiões também devem ser realizados hemograma, dosagens de ácido úrico, potássio, lipídios e magnésio. A ciclosporina deve ser reduzida de 25-50% se houver alteração relevante em algum desses valores em relação aos níveis pré-tratamento. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave, a ciclosporina deve ser suspensa[54].

O metotrexate é abortivo e teratogênico, sendo que todas as mulheres em idade fértil e homens devem estar realizando anticoncepção segura antes e até 6 meses após o tratamento. Recomendam-se hemograma, contagem de plaquetas e níveis séricos de ALT, AST, DHL, bilirrubina, creatinina e uréia antes do início da terapia, semanalmente no primeiro mês e, após, a cada dois meses durante seu uso, ou conforme necessidade clínica[59,61]. O risco de fibrose hepática induzida pelo metotrexate é dependente da indicação de tratamento, sendo maior na psoríase do que na artrite reumatóide[61]. Na doença inflamatória intestinal existem poucos dados, e pode-se considerar biópsia hepática nos pacientes que utilizarem dose cumulativa acima de 1.500 mg[61]. A administração concomitante de ácido fólico reduz a incidência de citopenias, estomatites e outros sintomas digestivos sem comprometer a eficácia[61]. Os pacientes em uso de metotrexate devem evitar o consumo de álcool, exposição solar excessiva e uso de drogas anti-inflamatórias não hormonais[59].

A talidomida pode causar neuropatia periférica. Sua relação com a dose total cumulativa não está bem definida, e existem relatos de neuropatia com tempos de tratamento curtos. Os pacientes devem ser examinados mensalmente nos primeiros três meses de tratamento e, após, trimestralmente. Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente ao seu médico o aparecimento de dormência, parestesias, dor, queimação ou latejamento em mãos ou pés. Medicamentos que causam neuropatia periférica (principalmente didanosina, zalcitabina, paclitaxel, cisplatina, alcalóides da vinca) devem ser usados com cautela em associação com talidomida. Ao surgimento de sintomas compatíveis com neuropatia periférica, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e só pode ser reiniciado se todas as manifestações de neuropatia retornarem aos níveis pré-tratamento. A talidomida pode causar sonolência, e os pacientes devem ser orientados a evitar situações em que isso possa ser um problema. Existem relatos de neutropenia com o emprego de talidomida, devendo-se iniciar o seu uso apenas se a contagem de neutrófilos estiver acima de 750/mm^3, monitorando-se hemogramas completos mensalmente nos primeiros três meses. Foram descritos casos de síndrome de Stevens-Johnson com a administração de talidomida e, se houver desenvolvimento de *rash*, o seu uso só pode ser retomado após avaliação dermatológica[54].

9. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

- Em pacientes com doença ativa, o benefício esperado é a remissão dos sintomas, definida como IADC abaixo de 150, e a manutenção deste estado por pelo menos 6 meses.
- Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências, definidas como IADC acima de 150 e aumento do IADC de pelo menos 70 pontos. Espera-se que as drogas em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem consideradas efetivas[5].

- Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento de todas elas (ausência de drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante um mês[10]) e a manutenção deste estado sem o surgimento de novas fístulas por pelo menos 6 meses[5].

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10.1. Talidomida

O registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida devem ser realizados conforme estabelecido na Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde nº 354, de 15 de agosto de 1997.

Termo de Esclarecimento: É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso da talidomida, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Esclarecimento para o Usuário da Talidomida, de acordo com o modelo constante do Anexo IV da Portaria SNVS/MS nº 354, de 15 de agosto de 1997, publicada no Diário Oficial da União de 18 de agosto de 1997.

Termo de Responsabilidade: É obrigatório o conhecimento do médico responsável pela prescrição da talidomida, dos termos da Portaria que regulamenta seu uso e da sua responsabilidade em esclarecer o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos e efeitos colaterais deste produto. Deve ser preenchido e assinado o Termo de Responsabilidade, de acordo com o modelo constante do Anexo III da Portaria SNVS/MS nº 354, de 15 de agosto de 1997, publicada no Diário Oficial da União de 18 de agosto de 1997.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kornbluth A, Sachar D, Salomon P. Crohn's disease. In: Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th edition. W.B. Saunders Company, 1998.
2. Hanauer SB, Sandborn W and The Practice Parameters Committee of The American College of Gastroenterology. Management of Crohn´s Disease in Adults. Am J Gastroenterol 2001;96: 635-43.
3. Gaburri PD, JMF Chebli, de Castro LE, Ferreira JO, Lopes MH, Ribeiro AM, et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: um estudo de 60 casos. Arq Gastroenterol 1998;35:240-46.
4. Best WR, Becktel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Gastroenterology 1979;77:843-46.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, Present DH et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn´s disease. Gastroenterology 2002;122:512-30.
6. Cosnes J, Beaugerie L, Franck C, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an interventional study. Gastroenterology 2001;120:1093-99.
7. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP. Effects of nonsteroidal antiinflamatory drugs on inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:1949-54.
8. Stein RB, Lichtenstein GR. Medical Therapy for Crohn's Diseases-The State of the Art. Surg Clin North Am 2001;81:71-101.
9. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer R, Feagan BG. Systematic Review: the effectiveness of budesonide therapy for Crohn´s disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1509-17.
10. Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology 2000;119:1132-47.
11. National Institute for Clinical Excellence. Guindance on the use of infliximab for Crohn's disease. April 2002. [consultado em 13 de maio de 2002]. Disponível em www.nice.org.uk.
12. Indústria Química e Farmacêutica Schering-Plough. Remicade – Infliximab 100mg (bula do medicamento).
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. NEJM 2001; 345(15):1098-104.
14. Lim WS, Powell RJ, Johnston ID, Zhang Z, Correa H, Bégué RE, De Rosa FG, et al. Tuberculosis and Treatment with Infliximab. N Engl J Med 2002;346:623-26.
15. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. American Thoractic Sciety. MMWR Recomm Rep 2000; 49(RR-6):1-51
16. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;123:707-13.

17. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002;97:2357-63.
18. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumor necrosis factor and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn´s disease. Gut 2002;50:196-200.
19. Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn´s disease: a review of the history, pharmacological mechanism and clinical literature. Ann Med 2001;33:516-25.
20. Summers R, Switz D, Sessions JT, Becktel JM, Best WR, Kern Fred et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of Drug Treatment. Gastroenterology 1979;77:847-69.
21. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of Drug Treatment. Gastroenterology 1984;86:249-66.
22. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, et al. Mesalamine Capsules for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of a 16-Week Trial. Gastroenterology 1993;104:1293-1301.
23. Prantera C, Cottone M, Pallone F, Annese V, Franze A, Cerutti R, et al. Mesalamine in the Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Ileitis: Results of a Randomized, Multicenter Trial. Gastroenterology 1999:166:521-26.
24. Ursing B, Alm T, Bárány F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevels J, et al. A Comparative Study of Metronidazole and Sulfassalazine for Active Crohn's Disease: The Cooperative Crohn's Disease Study in Sweden. Gastroenterology 1982;83:550-62.
25. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. Gut 1991;32:1071-75.
26. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A Controlled Trial Comparing Ciprofloxacin with Mesalamine for the Treatment of Active Crohn's Disease. Am J Gastroenterol 1999;94:674-78.
27. Wood AJ. Drug Therapy: Inflammatory Bowel Disease. NEJM 1996;334:841-48.
28. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine and 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In:The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
29. Feagan B, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. NEJM 1995;332:292-97.
30. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn´s disease. NEJM 1997;337:1029:35.
31. Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R, et al. Na open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in choronically active and fistulizing refractory Crohn´s disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1117-24.
32. Parkes M, Jewel DP. Review article: the management of severe Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2001;15:563-73.
33. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. Am J Gastroenterol 1998;93:442-48.
34. Stange EF, Modigliani R, Peña AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European Trial of Cyclosporine in Chronic Active Crohn's Disease: a 12-month study. Gastroenterology 1995; 109: 774-82.
35. Bertrán X, Fernández-Banares F, Esteve M, Humbert P, Planas R, Gassull MA. Usefulness of azathioprine (AZA) to maintain cyclosporine (CyA)-induced remission in severe steroid-refractory inflammatory bowel disease (IBD) [abstract]. Gastroenterology 1995;108:782.
36. Cammã C, Giunta M, Rosseli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. Gastroenterology 1997;133:1465-73.
37. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance. Gastroenterology 1996;110:688-93.
38. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Lybrary, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
39. Simms L, Steinhart AH. Budenoside for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4 , 2001. Oxford: Update Software.
40. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update software.
41. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz B Gleim G. Optimun duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1999;94:3254-57.
42. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine J et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. NEJM 2000;342:1627-32.
43. Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfassalazine prophylaxis: a multicenter trial. Digestion 1989;42:224-32.
44. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, Petritsch W, et al. Prophylaxis of Postoperative Relapse in Crohn's Disease with Mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. Gastroenterology 2001;118:264-73.
45. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. Gastroenterology 1995;108:1617-21.
46. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, Present D, Peppercorn M. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial [abstract]. Gastroenterology 1998;114:991.
47. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass J, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. NEJM 1980;302:981-87.
48. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of 6-mercaptopurine or azathioprine in the treatment of Crohn's disease. Gastroenterology 1991;101:39-46.
49. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. Am J Gastroenterol 1998;93:442-48.

50. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Hogezand V, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn´s disease. NEJM 1999;340:1398:1405.
51. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:445-58.
52. Facchini S, Candusso M, Martelossi S, Liubich M, Panfili E, Ventura A. Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:178-81.
53. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Inflammatory Bowel Diseases 2001:7:146-57.
54. PDR - Physician's Desk Reference, 55th edition, Medical Economics Company. 2001.
55. Lacy C. Infliximab Drug Information. Uptodate 2001;9(3).
56. Anvisa/MS, Portaria nº 354 de 15 de agosto de 1997. Regulamentação do registro, da produção, da fabricação, da comercialização, da exposição à venda, da prescrição e da dispensação dos produtos à base de talidomida. In: Diário Oficial da União, 18 de agosto de 1997.
57. Wagtmans MJ, Hogezand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CBHW. Crohn´s disease of the upper gastrointestinal tract. Neth J Med 1997;50:s2-s7.
58. Layer PH, Goebell H, Keller J, Dignass A, Klotz U. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine. Gastroenterology 1995;108:1427-33.
59. Drug Information for the Health Care Professional. 21th edition, Micromedex – Thompson Health Care. 2001.
60. Campbell S, Ghosh S, Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? Eur J Gastroenterol 2001:13:1073-76.
61. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. Gut 2001;48:790-91.



Ficha Farmacoterapêutica

Doença de Crohn - Sulfasalazina, Mesalazina, Azatioprina, Metotrexate, Ciclosporina, Infliximab, Talidomida

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: Peso: Altura:

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Diagnóstico clínico: intensidade da atividade inflamatória (coletar esta informação na SME; detalhamento do tratamento vide Diretriz Terapêutica):

- ☐ Doença leve a moderada: IADC entre 150-219 ➔ tratamento recomendado com sulfassalazina ou mesalazina, alternativamente, ciprofloxacina ou metronidazol
- ☐ Doença moderada a grave: IADC entre 220-450 ➔ tratamento recomendado com prednisona ou azatioprina/6-mercaptopurina ou metotrexate ou infliximab ou talidomida
- ☐ Doença grave a fulminante: IADC acima de 450 ➔ tratamento recomendado com hidrocortisona e prednisona ou ciclosporina ou infliximab ou talidomida
- ☐ Em remissão: pacientes com IADC abaixo de 150 ➔ tratamento recomendado com azatioprina/6-mercaptopurina ou metotrexate

2.2. Paciente com idade abaixo de 12 anos ou com complicações decorrentes de múltiplas ressecções cirúrgicas?

- ☐ não
- ☐ sim ➔ paciente deve ser encaminhado ao Centro de Referência em Doença Inflamatória do Intestino.

2.3. Paciente em gestação ou amamentando?

- ☐ não
- ☐ sim ➔ IADC não necessita ser apresentado. Tratamento recomendado de acordo com o item 6.2 da Diretriz Terapêutica. Orientar sobre o risco-benefício do medicamento prescrito sobre a gestação e amamentação.

2.4. Paciente em idade fértil?

- ☐ não
- ☐ sim ➔ orientar sobre a anticoncepção no tratamento com metotrexate e risco-benefício do medicamento sobre a gestação.

2.5. Prescrição de talidomida?

- ☐ não
- ☐ sim ➔ contra-indicado para mulheres em idade fértil. Orientar homens a utilizar pelo menos dois métodos anticoncepcionais.



2.6. Possui outras doenças diagnosticadas ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

_____

2.7. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica:

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Obs: Orientar o paciente a evitar o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (podem agravar manifestações da doença)

2.8. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.9. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim ➔ Com que freqüência? _____
Obs: Desaconselhar o uso de álcool durante e até 3 dias após término do tratamento com metronidazol. Desaconselhar o uso de álcool durante o tratamento com metotrexate.

2.10. É fumante? ☐ não
☐ sim ➔ orientar paciente a parar de fumar

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC)

	Inicial	6° mês	12° mês	18° mês	24° mês
Data					
IADC					

Registro dos exames laboratoriais (verificar exames necessários para cada medicamento no ***Fluxograma de dispensação***) Medicamento: _____

Exames								
Data								
Inicial								
1° mês								
2° mês								
3° mês								
4° mês								
5° mês								
6° mês								
7° mês								
8° mês								
9° mês								
10° mês								
11° mês								
12° mês								

3.1. Apresentou valores alterados?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas ?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Mesalazina/Sulfasalazina: 1) dor de cabeça, 2) dores articulares, 3) febre, 4) coceiras, 5) erupções cutâneas, 6) sensibilidade aos raios solares, 7) perda de cabelo, 8) dor no ossos, 9) dores abdominais, 10) náuseas, 11) vômitos, 12) perda de apetite, 13) diarréia, 14) fezes com sangue, 15) tonturas, 16) rinite, 17) cansaço, 18) sangramentos, 19) falta de ar, 20) tosse, 21) dificuldade para engolir

Azatioprina:1) náuseas, 2) vômitos, 3) diarréia, 4) dor abdominal, 5) fezes com sangue, 6) febre, 7) calafrios, 8) diminuição do apetite, 9) vermelhidão da pele, 10) perda de cabelo, 11) aftas, 12) dores articulares, 13) problemas de visão, 14) falta de ar, 15) pressão baixa

Ciclosporina: 1) disfunção renal, 2) tremores, 3) aumento da quantidade de pêlos no corpo, 4) pressão alta, 5) hipertrofia gengival, 6) formigamentos, 7) dor no peito, 8) infarto do miocardio, 9) batimentos rápidos do coração, 10) convulsões, 11) confusão, 12) ansiedade, 13) depressão, 14) fraqueza, 15) dores de cabeça, 16) unhas e cabelos quebradiços, 17) coceira, 18) acne, 19) náuseas, 20) vômitos, 21) perda de apetite, 22) gastrite, 23) úlcera péptica, 24) soluços, 25) inflamação na boca, 26) dificuldade para engolir, 27) hemorragia, 28) prisão de ventre, 29) desconforto abdominal, 30) calorões, 31) dores no corpo, 32) disfunção respiratória, 33) sensibilidade aumentada a temperatura, 34) reações alérgicas, 35) ginecomastia

Metotrexate: 1) sensibilidade da pele, 2) feridas na boca, 3) inflamação de garganta, 4) acne, 5) perda de apetite, 6) náuseas, 7) vômitos, 8) palidez, 9) coceiras, 10) alergias na pele, 11) cansaço, 12) dor na nuca e cabeça, 13) falta de ar, 14) febre, 15) gengivite 16) sangramento gastrointestinal, 17) dores abdominais, 18) fotossensibilidade

Infliximab: 1) depressão, 2) confusão, 3) agitação, 4) nervosismo, 5) sonolência, 6) tonturas, 7) dores de cabeça, 8) distúrbios de visão, 9) vermelhidão, 10) aumento da pressão,

11) diminuição da pressão, 12) reações alérgicas de pele, 13) falta de ar, 14) infecções respiratórias, 15) náuseas, 16) diarréia, 17) dor abdominal, 18) coceiras, 19) pele seca, 20) dor muscular, 21) dor nas articulações, 22) infecções no trato urinário, 23) dor no peito, 24) calorões, 25) calafrios, 26) tremores

Talidomida: 1) sensação de formigamento, 2) dor e queimação (principalmente em mãos e pés), 3) febre, 4) batimentos cardíacos irregulares, 5) hipotensão, 6) insuficiência renal, 7) reações alérgicas de pele, 8) tontura, 9) sonolência, 10) constipação, 11) diarréia, 12) náuseas, 13) dor abdominal, 14) boca seca, 15) dor de cabeça, 16) aumento do apetite, 17) alterações de humor

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

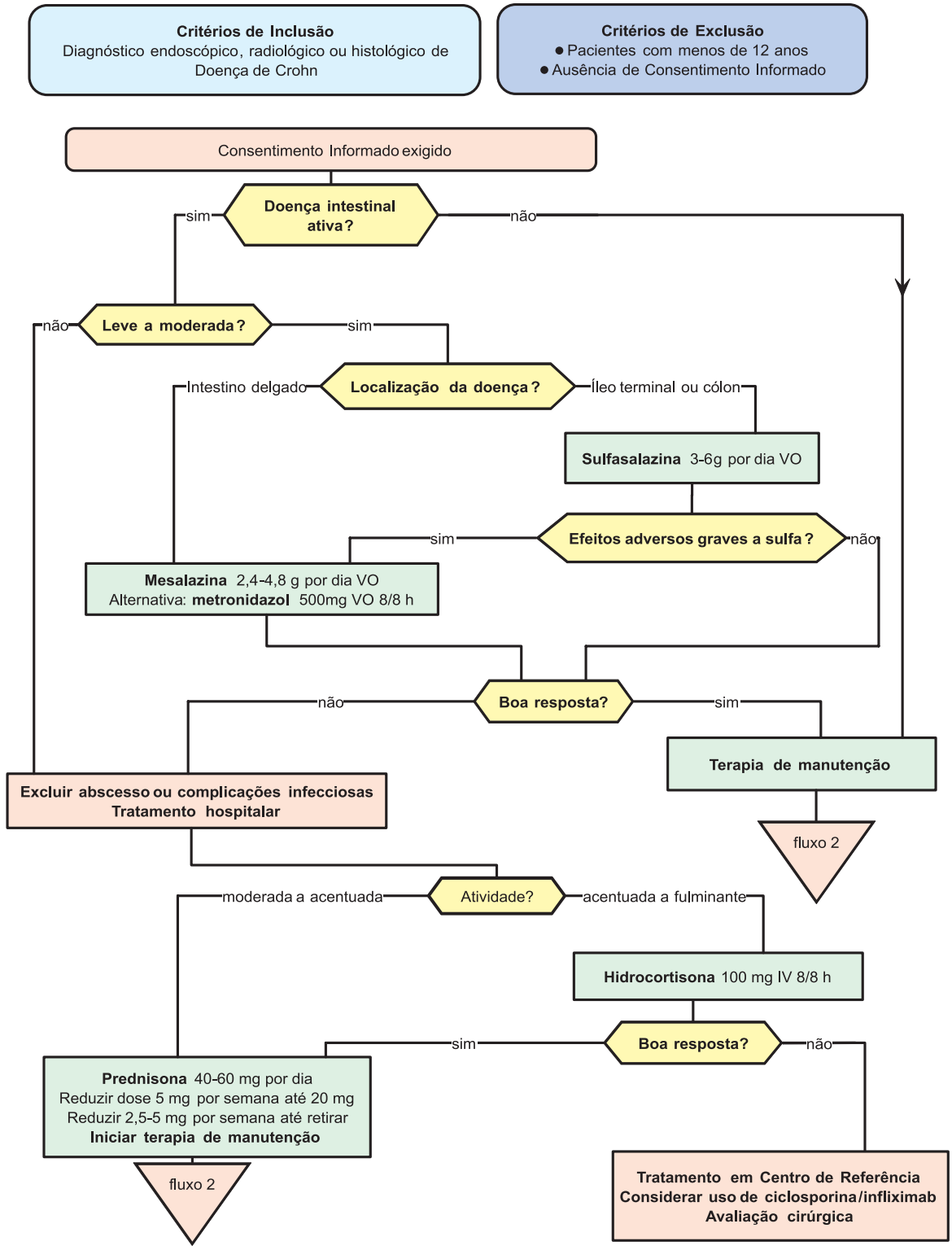
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:



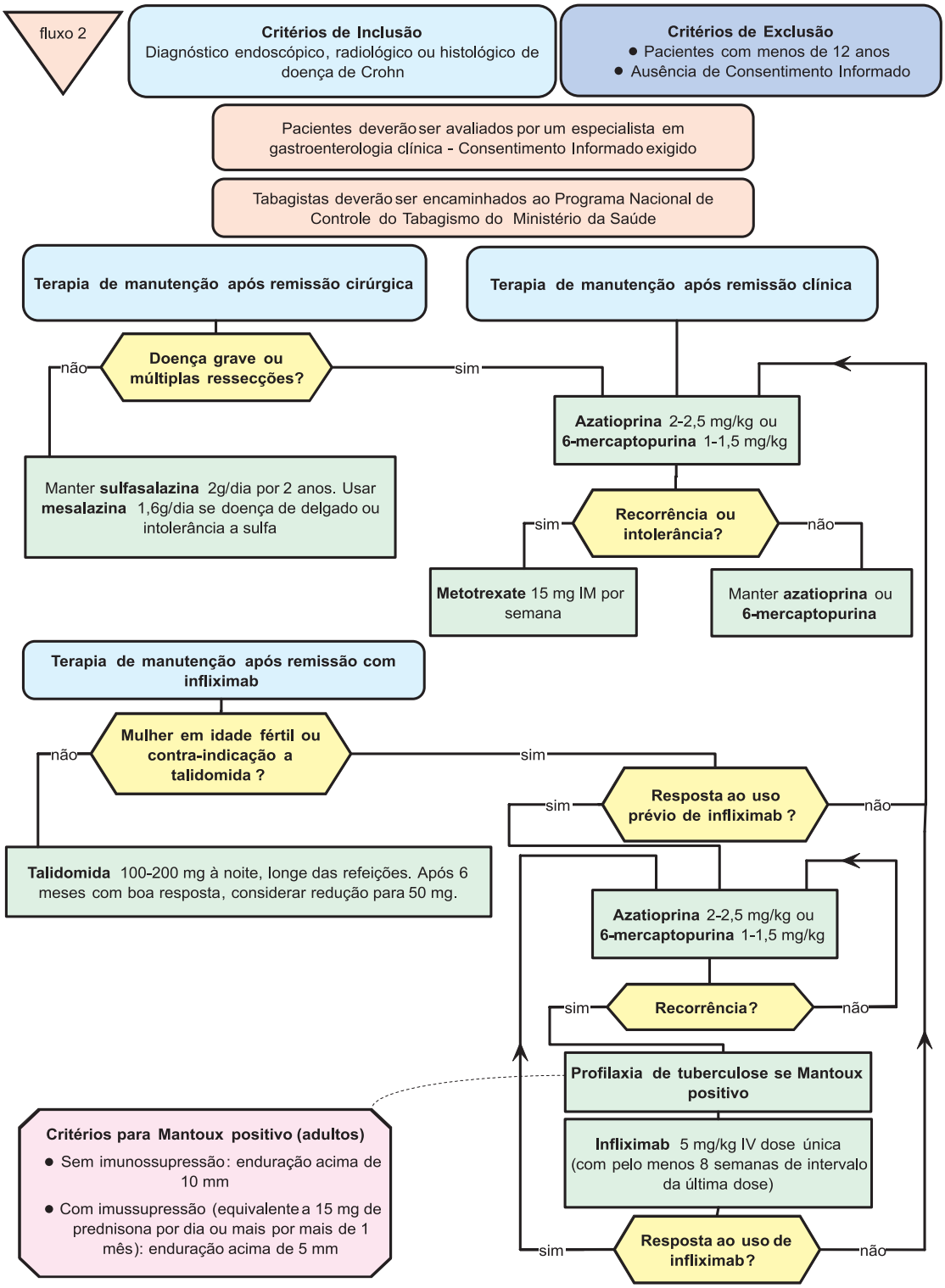
Fluxograma de Tratamento da Doença de Crohn - Fase Aguda

Sulfasalazina, Mesalazina, Metronidazol, Ciprofloxacina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina, Infliximab, Talidomida



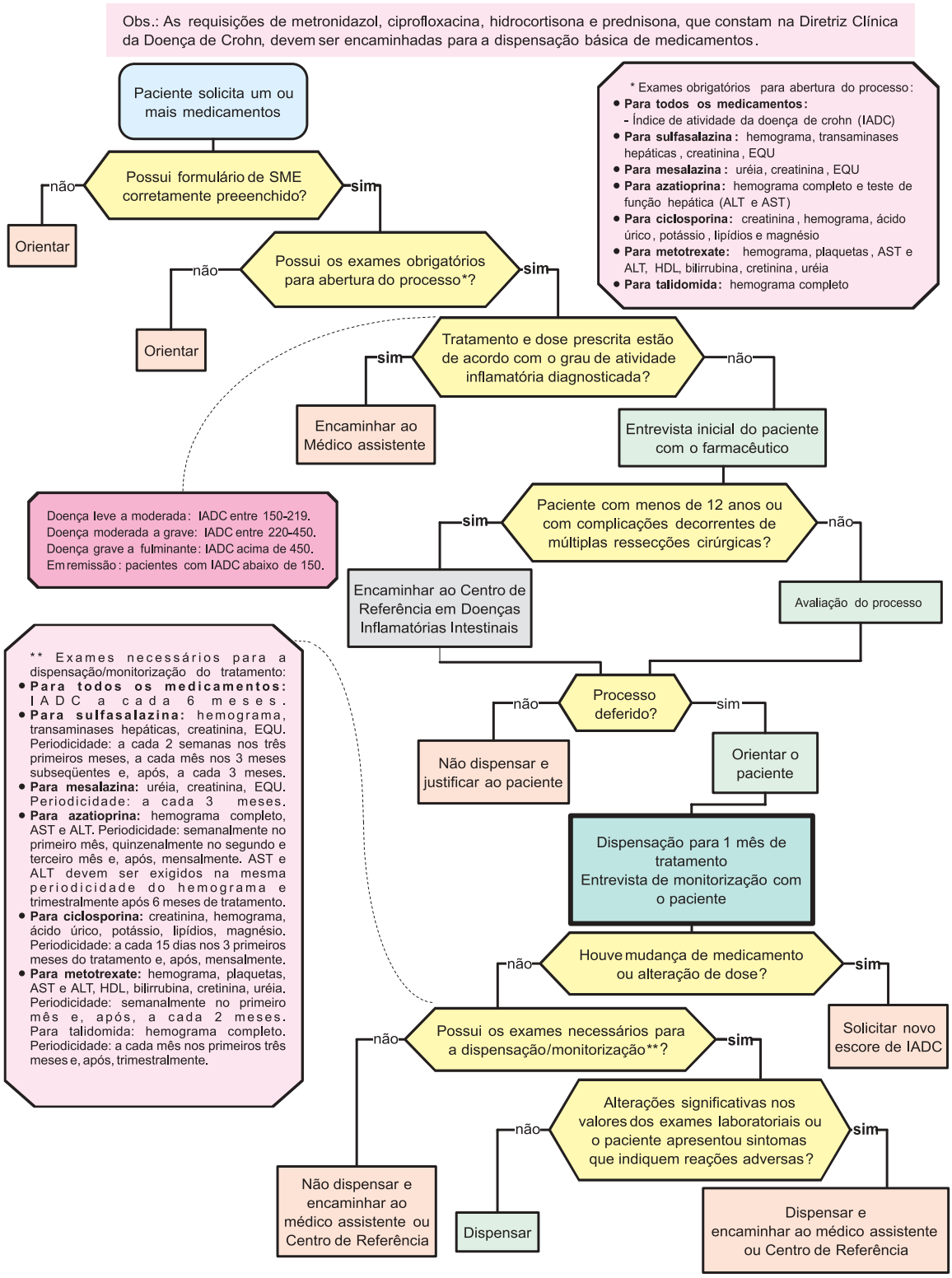
Fluxograma de Tratamento da Doença de Crohn - Fase de Manutenção

Sulfasalazina, Mesalazina, Metronidazol, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Infliximab e Talidomida



Fluxograma de Dispensação de Sulfasalazina, Mesalazina, Azatioprina, Metotrexate, Ciclosporina, Infliximab, Talidomida

Doença de Crohn



Guia de Orientação ao Paciente
Talidomida

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 DA **DOENÇA DE CROHN**.

1. CONTRA-INDICADO PARA MULHERES

- Este medicamento pode trazer problemas muito graves ao feto, podendo nascer um bebê com defeitos físicos e mentais. **POR ISSO, MULHERES EM IDADE FÉRTIL NÃO DEVEM UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO.**
- Mesmo quando utilizado por homens, o casal deve usar métodos seguros para evitar a gravidez.
- Continue tomando precauções para evitar gravidez até 1 mês após o término do tratamento, pois você ainda terá a medicação no seu organismo.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

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

3. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas inteiras (sem mastigar ou triturar), com um copo de água.
  Tome o número exato de cápsulas prescrito pelo seu médico e procure tomar sempre no horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima tomada, aguarde e tome somente a quantidade do próximo horário. **Não tome a dose dobrada.**

4. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como febre, batimentos irregulares do coração, pressão baixa, reações alérgicas na pele, sensação de adormecimento, formigamentos, dor e queimação nos pés e nas mãos.
- Se sentir algum destes sintomas, comunique-se **imediatamente** com seu médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

5. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos, principalmente de tranqüilizantes, sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso à sua saúde.

6. USO DE PROTETOR SOLAR

- Principalmente no início do tratamento, até que seu organismo esteja tolerante ao medicamento, use cremes que contenham fator de proteção solar (FPS) de no mínimo 15, pois o sol pode provocar o aparecimento de reações na pele.
- Evite exposição prolongada ao sol, especialmente entre as 10 e 15 horas.

7. 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.

8. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcóolicas durante o tratamento. O álcool pode aumentar a sonolência e a tontura provocada pelo medicamento.
- Evite dirigir ou operar máquinas que necessitem de sua plena atenção, pelo menos no início do tratamento, pois podem ocorrer sonolência e tonturas.
- Quando estiver sentado ou deitado, procure não levantar rapidamente para evitar tonturas.
- Não indique ou forneça este medicamento para qualquer outra pessoa. Seu uso deve ser acompanhado por um médico.
- Não doe sangue enquanto estiver tomando este medicamento.

9. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:

- receita médica
- documento de identidade
- exames de laboratório: ***hemograma completo.*** Após os 3 primeiros meses de tratamento, o exame será exigido a cada 3 meses.

10. EM CASO DE DÚVIDAS

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

11. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Guia de Orientação ao Paciente
Infliximab

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 PODE SER UTILIZADO NO TRATAMENTO DAS SEGUINTES DOENÇAS:

☐ **DOENÇA DE CROHN**, UMA DOENÇA QUE CAUSA INFLAMAÇÃO NOS INTESTINOS

☐ **ARTRITE REUMATÓIDE**, UMA DOENÇA QUE CAUSA INFLAMAÇÃO DAS JUNTAS.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO
- Guarde o medicamento na geladeira, mas lembre-se de que não deve ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO
- Este medicamento deve ser administrado em nível hospitalar, sob orientação de enfermeira e/ou médico responsável.
- A administração deve ser feita logo após o preparo da medicação. Porções não utilizadas devem ser descartadas.
- Este medicamento requer alguns cuidados no momento da preparação: o pó deve ser dissolvido em 10ml de água estéril e então diluído em solução fisiológica.
- Não agite o frasco.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS
- Apesar dos benefícios que este medicamento traz, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, como dores abdominais, tosse, cansaço, coceira, náuseas, vômitos, dores de cabeça, reações alérgicas, febre e calafrios, entre outros.
- Se sentir algum desses sintomas, comunique-se com seu médico imediatamente.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Procure a orientação de um profissional da saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

5. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES
- Em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.

6. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO
- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade

7. EM CASO DE DÚVIDAS
- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude,procure orientação com seu médico ou farmacêutico do SUS.

8. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR
O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Sulfasalazina** ☐ **Mesalazina**

ESTE É UM GUIA SOBRE OS MEDICAMENTOS QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

OS MEDICAMENTOS PODEM SER UTILIZADOS NO TRATAMENTO DAS SEGUINTES DOENÇAS QUE CAUSAM INFLAMAÇÃO NOS INTESTINOS:

☐ **DOENÇA DE CROHN**

☐ **RETOCOLITE ULCERATIVA**

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde estes medicamentos protegidos do calor e umidade, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos, cápsulas, supositórios ou enemas na embalagem original.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Existem quatro apresentações dos medicamentos: comprimido, cápsula, enema e supositório.
- Se o medicamento for na forma de comprimido ou cápsula, tome-o inteiro, sem abrir ou mastigar. A sulfasalazina deve ser tomada após as refeições para diminuir a irritação gástrica. A mesalazina, antes das refeições e na hora de deitar com um copo cheio de água.
- Se o medicamento for na forma de supositório ou enema, deverá ser usado por via retal, ou seja, pelo ânus. Antes de inserir o enema, agite bem para que a solução se misture.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. Não tome a dose dobrada.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis. Para sulfasalazina podem aparecer dores de cabeça, reações alérgicas na pele, sensibilidade aumentada da pele à luz solar, náuseas, vômitos, dores abdominais, cansaço e fraqueza, entre outros. Para mesalazina podem aparecer náuseas, vômitos, diarréia, dores abdominais, dores de cabeça, cansaço, perda de cabelo e reações alérgicas na pele, entre outros.
- Se sentir algum desses sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Procure a orientação de um profissional da saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

5. REALIZAÇÃO DE 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.

6. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.
- Não é recomendada a amamentação durante o tratamento, pois pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite, trazendo problemas para o feto.

- Estes medicamentos não devem ser utilizados em crianças com menos de 2 anos.
- Pode haver descoloração da urina ou pele, mas são reações esperadas. Caso isto ocorra, comunique ao médico.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
  - o farmacêutico irá lhe indicar alguns exames laboratoriais para serem encaminhados na próxima dispensação.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Azatioprina/6-Mercaptopurina** ☐ **Ciclosporina** ☐ **Metotrexate**

ESTE É UM GUIA SOBRE OS MEDICAMENTOS QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

OS MEDICAMENTOS PODEM SER UTILIZADOS NO TRATAMENTO DAS SEGUINTES DOENÇAS QUE CAUSAM INFLAMAÇÃO NOS INTESTINOS:

☐ **DOENÇA DE CROHN**

☐ **RETOCOLITE ULCERATIVA**

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde estes medicamentos devem ser guardados protegidos do calor e umidade, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original, bem fechados e protegidos da luz.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Os medicamentos podem ser tomados durante ou após as refeições, sempre com bastante líquido O importante é fixar o horário e seguir sempre o mesmo esquema.
- Se você toma a azatioprina uma vez ao dia, em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. Não tome a dose dobrada. Se você toma várias vezes ao dia, em caso de esquecimento, tome o quanto antes, ou então aguarde para tomar no próximo horário a dosagem dobrada.
- Se você toma a ciclosporina, em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada dentro de 12 horas. Caso contrário, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. Não tome a dose dobrada.
- Se você toma metotrexate, em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. Não tome a dose dobrada.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, como dores abdominais, dores de cabeça, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar, pressão baixa e aparecimento de bolhas, entre outros.
- Se sentir algum desses sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Procure a orientação de um profissional da saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

5. REALIZAÇÃO DE 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.

6. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Estes medicamentos podem causar problemas graves no feto, podendo nascer um bebê com graves defeitos físicos e mentais. Por isso, em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.

- Não é recomendada a amamentação durante o tratamento, pois pequenas quantidades do medicamento podem passar para o leite, trazendo problemas para o feto.
- Evite contato com pessoas portadoras de doenças infecciosas.
- Mantenha uma boa higiene bucal e procure fazer revisões com seu dentista durante o tratamento, pois podem ocorrer problemas devido ao uso destes medicamentos.
- Durante o tratamento, não faça uso de bebidas alcoólicas, pois pode ser prejudicial à sua saúde.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
  - o farmacêutico irá lhe indicar alguns exames laboratoriais para serem encaminhados na próxima dispensação.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Termo de Consentimento Informado

Sulfasalazina, Mesalazina, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina

Eu _____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **sulfasalazina, mesalazina, metronidazol, ciprofloxacina, hidrocortisona, prednisona, azatioprina, 6-mercaptopurina , metotrexate** e **ciclosporina**, para o tratamento da **doença de Crohn**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas nos casos com inflamação ativa;
- aumento do tempo sem sintomas após melhora com medicamentos;
- manuntenção do tempo sem sintomas após a cirurgia (especificamente com sulfasalazina, mesalazina e metronidazol);
- tratamento de fistulas (especificamente com metronidazol, azatioprina/6-mercaptopurina e ciclosporina).

Fui também claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:

- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula;
- medicamentos classificados na gestação como:
  - ***categoria B*** (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): sulfasalazina e mesalazina
  - ***categoria C*** (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): ciclosporina
  - ***categoria D*** (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina e 6-mercaptopurina
  - ***categoria X:*** metotrexate (seu uso é contra-indicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar).
- em relação à amamentação:
  - sulfasalazina: podem passar no leite pequenas quantidades de do medicamento capazes de causar no bebê, raramente, anemias hemolíticas (em recém-nascidos com deficiência de glicose-6-fosfato deidrogenase) e hiperbilirrubinemia;
  - mesalazina: podem passar no leite pequenas quantidades do medicamento;
  - azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexate, ciprofloxacina e metronidazol: mulheres que usam estes medicamentos não devem amamentar.
- Os efeitos colaterais já relatados para os medicamentos são os seguintes:
  - ☐ **sulfasalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarréia. Mais raramente podem ocorrer 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 no número de plaquetas no sangue (aumenta os riscos de sangramento), hepatite, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor articular,

dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira).

- ☐ **mesalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, perda de cabelo, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarréia, diarréia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza. Mais raramente podem ocorrer hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite. Podem ocorrer dor e irritação anal com o uso de supositório e enema.
- ☐ **azatioprina e mercaptopurina:** os principais efeitos tóxicos envolvem os sistemas hematológico e gastrointestinal. Anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarréia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado, pancreatite, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa, pneumonite e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos podem facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. A azatioprina/6-mercaptopurina é causa de câncer em animais e provavelmente tenha o mesmo efeito na espécie humana;
- ☐ **metotrexato:** pode causar ulceração gastrointestinal com ou sem sangramento e perfuração, enterite, diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, infecções bacterianas, infecção generalizada, diminuição do número de plaquetas, vasculite cutânea, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioletas, feridas na boca, gengivite, inflamação na garganta, acne, perda do apetite, náusea, palidez, erupção cutânea, coceira e vômitos. Mais raramente e dependendo da dose utilizada, podem ocorrer problemas no sistema nervoso central, leucoencefalopatia, desmielinização, meningite química, toxicidade ao fígado, pericardite, pneumonite, fibrose pulmonar e pneumonia. Também raramente, mas sem depender da quantidade utilizada, podem ocorrer cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), dermatite esfoliativa, necrose da pele e eritema multiforme. Pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. Deve ser evitado, se possível, em pacientes com insuficiência renal, ascite, derrame pleural e retocolite ulcerativa.
- ☐ **ciclosporina:** o risco de infecções de várias etiologias e de alguns tipos de neoplasias (câncer) é aumentado com o uso deste medicamento. As principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, infarto do miocardio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, acne, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura, reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia;

• Devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade de acerto na dose, é fortemente aconselhável que a **ciclosporina** seja usada apenas em centros com experiência no seu uso. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica.
• Não existe benefício do uso de ciclosporina a longo prazo;



- Estes medicamentos podem ter o seu efeito modificado pelo uso concomitante de outros, podendo trazer prejuízos ao tratamento. Não utilizar nenhum outro medicamento sem o conhecimento do médico;
- O risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou da mesma forma ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como do tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

☐ sulfasalazina
☐ mesalazina
☐ azatioprina
☐ 6-mercaptopurina
☐ metotrexate
☐ ciclosporina

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Termo de Consentimento Informado
Infliximab

Eu _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais, relacionados ao uso de infliximab.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o infliximab pode trazer o seguinte benefício aos pacientes com doença inflamatória intestinal:

• tratamento de agudizações graves refratárias a outras formas de tratamento.

Fui também claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações, riscos, interações medicamentosas e advertências a respeito do infliximab, a saber:

- medicamento contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula do infliximab ou a outras proteínas murinas;
- medicamento classificado na gestação como categoria B (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- mulheres não devem amamentar;
- os efeitos colaterais incluem: náuseas, diarréia, dor abdominal, vômito e dispepsia, dor de cabeça, fadiga, febre, tontura, dor, *rash* cutâneo, prurido, bronquite, rinite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, sinusite, faringite, reativação de tuberculose, reação à infusão, dor no peito, desenvolvimento de anticorpos antinucleares, anti-DNA, infecções, formação de novos abscessos em pacientes com doença de Crohn fistulizante, reações de hipersensibilidade¸ artralgias, dor nas costas, infecção no trato urinário.
- também estão relatados como eventos adversos: abscesso, hérnia abdominal, síndrome da angústia respiratória do adulto, aumento da ALT e AST, anemia, ansiedade, apendicite, arritmia, artrite, bloqueio atrioventricular, azotemia, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, bradicardia, infarto cerebral, câncer de mama, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, celulite, colecistite, colelitíase, confusão, desidratação, *delirium*, depressão, hérnia diafragmática, dispnéia, disúria, edema, encefalopatia, endometriose, endoftalmite, furunculose, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite colestática, herpes zoster, hidronefrose, hipertensão, hipotensão, hérnia de disco intervertebral, inflamação, obstrução intestinal, perfuração intestinal, estenose intestinal, cisto articular, degeneração articular, infarto renal, leucopenia, linfangite, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, mialgia, isquemia miocárdica, osteoartrite, osteoporose, isquemia periférica, derrame pleural, dor pleurítica, pneumonia, pneumotórax, edema pulmonar, embolia pulmonar, cálculo renal, insuficiência renal, insuficiência respiratória, nódulos reumatóides, palpitação, insuficiência pancreática, pancreatite, peritonite, pielonefrite, adenocarcinoma de reto, sepse, câncer de pele, sonolência, infartos esplênicos, espondilolistese, esplenomegalia, tentativa de suicídio, desmaios, taquicardia, problemas nos tendões, diminuição de plaquetas, trombose, úlceras, lesão no neurônio motor superior, obstrução ureteral e perda de peso.

- O uso pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;
- o uso de outros imunomoduladores com infliximab pode reduzir o risco de reações à infusão e de desenvolvimento de anticorpos anti-DNA. Vacinas com germes atenuados não devem ser administradas concomitantemente.

Estou da mesma forma ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como do tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento;

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino ( ) Feminino ( )	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ( )
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ( )
_____ Assinatura e carimbo do médico		_____ Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Gaucher

Imiglucerase

Portaria SAS/MS nº 449, de 08 de julho de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher é a mais comum das glicoesfingolipidoses e a primeira a ter tratamento específico através da reposição enzimática. É uma doença hereditária autossômica recessiva que compromete o metabolismo lipídico resultando em acúmulo de glucocerebrosídeo nos macrófagos[1-9]. As principais manifestações clínicas da doença de Gaucher são:

- hepatoesplenomegalia;
- alterações hematológicas: anemia, trombocitopenia e mais raramente leucopenia;
- lesões ósseas;
- comprometimento do sistema nervoso central.

Três formas clínicas são reconhecidas:

- Tipo 1 (não neuronopática): também chamada de forma crônica não-neuropática do adulto, é a mais freqüente e se manifesta por hepatoesplenomegalia, manifestações hematológicas e graus variados de envolvimento ósseo.
- Tipo 2 (neuronopática aguda): forma infantil neuronopática é associada com hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas graves e morte, usualmente nos primeiros 2 anos de vida.
- Tipo 3 (neuronopática subaguda): também chamada forma juvenil, pode ocorrer em qualquer fase da infância e combina aspectos das duas formas anteriores com leve disfunção neurológica lentamente progressiva. Os pacientes que sobrevivem até a adolescência podem viver por muitos anos[1-9].



2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- E75.2 Outras Esfingolipidoses

3. DIAGNÓSTICO

As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto células muito similares têm sido descritas em muitas outras doenças[3-4]. Assim, o diagnóstico deve ser confirmado pela demonstração de redução da atividade enzimática da beta-glicosidase nos leucócitos abaixo de 10% dos valores normais[2-8].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Há consenso internacional de que doença de Gaucher assintomática não é por si só indicação da terapia de reposição enzimática[12-15].

A presença dos dois critérios maiores de (a e b) e de pelo menos um dos critérios menores (a a g) são necessários para inclusão neste protocolo.

Equipe Técnica: Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultora no Brasil: Patrícia Ashton Prolla
Consultores Internacionais: Ernest Beutler, MD, PhD e Ari Zimran, MD
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

4.1. Critérios Maiores

a) Diagnóstico de doença de Gaucher - tipo 1 ou tipo 3 . Na presença da forma clínica tipo 3, deve-se excluir a possibilidade de os sinais neurológicos serem devidos a outra doença;
b) Comprovação da doença pela demonstração de redução da atividade da enzima beta-glucosidase nos leucócitos menor do que 10% da média dos controles normais. Os valores normais padronizados pelo laboratório executor deverão ser validados pelo Comitê Estadual de Especialistas.

4.2. Critérios Menores

a) Anemia caracterizada por hemoglobina de até 10 g/dl, excluídas outras causas de anemia;
b) Plaquetopenia caracterizada por contagem de plaquetas de até 50.000/mm^3, excluídas outras causas;
c) Aumento do tamanho do fígado ou do baço de pelo menos 5 vezes o tamanho normal;
d) Sinais radiológicos de comprometimento esquelético: nos menores de 18 anos com qualquer lesão como osteopenia, “deformidade em frasco Erlenmeyer”, osteoesclerose ou fraturas patológicas; nos maiores de 18 anos é requerida a presença de deformidade ou fratura;
e) Sintomas gerais incapacitantes: dores ósseas, dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispnéia aos médios ou grandes esforços ou caquexia;
f) Crescimento inapropriado: menores de 18 anos com velocidade de crescimento abaixo do percentil 25 ou estatura com menos de 2 desvios padrão para a idade por pelo menos 6 meses;
g) Comprometimento de outros órgãos: coração, pulmão ou rim.

4.3. Critérios de Doença de Gaucher Grave

Será considerado portador de doença de Gaucher grave aquele paciente que apresentar pelo menos um dos itens abaixo:

a) doença óssea avançada ou fratura patológica;
b) tamanho do fígado avaliado por ecografia representando 9% ou mais do peso corporal;
c) tamanho do baço avaliado por ecografia representando 10% ou mais do peso corporal;
d) hipertensão porta identificada por eco-Doppler ou por varizes esofágicas à endoscopia digestiva;
e) contagem de plaquetas igual ou menor do que 50.000/mm^3 associada a qualquer tipo de sangramento;
f) hemoglobina menor do que 8 mg/dl;
g) acometimento renal ou cardio-pulmonar;
h) limitação funcional grave caracterizada por doença incapacitante: dispnéia ou dor aos mínimos esforços.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Deverão ser excluídos deste protocolo:

a) Pacientes portadores da doença de Gaucher tipo 2: forma neuronopática, pois não há evidência de eficácia da imiglucerase nesta condição clínica [2-6];
b) Pacientes portadores de doença de Gaucher assintomática.

6. CENTROS DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a criação de Centros de Referência Estaduais para avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes.

As decisões terapêuticas deverão ser adotadas por um Comitê Estadual de Especialistas que deve ser designado pelo Gestor Estadual para tal fim. As funções básicas deste Comitê são as seguintes:

- avaliar todas as solicitações de início de tratamento;
- avaliar todos os casos em que mudanças de dosagens são requeridas pelo médico assistente;
- conferir e validar periodicamente os métodos laboratoriais de diagnóstico;
- criar e gerenciar o Banco de Dados Estadual de Doença de Gaucher, possibilitando, desta forma, a implantação de um Banco de Dados Nacional de Doença de Gaucher.

7. TRATAMENTO

A imiglucerase é a forma modificada por técnica de DNA-recombinante da glicocerebrosidase. Sua reposição produz melhora clínica na doença de Gaucher tipos 1 e 3. Trata-se de medicamento considerado essencial à melhoria da qualidade de vida dos portadores sintomáticos e, por isso, foi incluído pelo Ministério da Saúde do Brasil no rol dos Medicamentos Excepcionais do SUS.

Em função de ser doença rara, a evidência da melhora dos pacientes, apesar de ter sido demonstrada em um ensaio clínico pequeno, foi considerada suficiente pela agência reguladora norte-americana, o FDA. A permissão para comercialização do fármaco nos EUA ocorreu mesmo sem ter o laboratório fabricante realizado, como de praxe, ensaios clínicos de fase III que permitissem o cálculo de dose mínima eficaz. Assim, a dose utilizada na maioria dos países ficou sendo a preconizada por esse pequeno estudo, ou seja: 60 U/kg a cada 15 dias.

O relatório do *International Collaborative Gaucher Group Registry* (ICGG) de 1995 sugeriu que a velocidade da resposta hematológica tem relação direta com a dose de imiglucerase utilizada. Entretanto, a taxa de redução do volume hepático e esplênico observada nessa série de casos de quase 1.000 pacientes foi igual após 12 meses de tratamento[16]. Autoridades no assunto afirmam que 120 U/kg/mês é uma dose desnecessariamente elevada para a maioria dos pacientes[17-19]. Os autores são categóricos ao afirmar que mesmo a presença de comprometimento ósseo, por si só, não justifica a utilização de doses maiores[18-22]. Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior freqüência (3 vezes por semana) têm demonstrado similar eficácia na prevenção de fraturas[19-22]. A incidência de falha ou ausência de resposta hepática ou esplênica é semelhante com doses de 15, 30 ou 130 U/kg/mês[23].

Em 1997, Beutler publicou uma revisão sistematizada de toda a literatura disponível, demonstrando que não existe correlação entre aumento de doses (15, 30 e 130 U/kg/mês) e redução da taxa de falha do tratamento. Nesse estudo, a variação de dose de 30 a 130 U/kg/mês não evidenciou qualquer diferença na taxa de resposta clínica[23].

Em 1996, a Conferência de Doença de Gaucher do Instituto Nacional de Saúde dos EUA, o *National Institute of Health* (NIH), concluiu com a seguinte frase: “O alto custo do tratamento torna imperativo determinar a menor dose efetiva, inicial e de manutenção, a dose de melhor custo-efetividade para resposta clínica, definir que indicações clínicas são apropriadas para tratamento e estabelecer métodos uniformes para otimizar as medidas de desfechos clínicos”[24].

Em 1998, Grabowski *et al*. apresentaram uma análise dos seus 175 casos mais os 83 casos do ICGG. Com base na análise após 6 e 12 meses de tratamento dos 175 casos, os autores escreveram: “Estes dados demonstram que não existe consistência na relação entre aumento da dose e eficácia, com doses entre 5 e 60 U/kg a cada 2 semanas. A grande maioria dos pacientes recebeu doses entre 15 e 60 U/kg a cada 14 dias e estas doses produziram, na essência, resultados idênticos”. Quando os autores incluíram na análise os outros 83 pacientes, apareceu uma tendência indicativa de que a maior redução do volume esplênico seria obtida com doses acima de 15-30 U/kg a cada 2 semanas, somente no sexto mês de tratamento. Entretanto, após 12 meses, a resposta esplênica foi idêntica à observada com o volume hepático, ou seja, não houve diferença entre as diferentes dosagens[25].

A resposta do tecido ósseo à reposição enzimática é muito mais lenta. Atenuação óssea e mesmo fraturas podem ocorrer nos locais de lesões antigas, inclusive nos pacientes tratados com doses altas por longos anos[26]. Beutler comparou os dados apresentados por Rosenthal *et al.*[26] com os do grupo de Elstein *et al.*[19]: o primeiro grupo de autores administrou 130 U/kg/mês e o segundo, 30 U/kg/mês. Não houve diferença na resposta óssea avaliada por espessamento da cortical óssea em ambos os grupos de tratamento[23].

Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior freqüência (3 vezes por semana) têm demonstrado similar efetividade[18-22] e eficácia na prevenção de fraturas[22].

No Canadá, a dose média de início de tratamento com imiglucerase, em 1999, foi de 66,4 U/kg/mês[27]. Em 2000, o grupo do NIH admitiu pela primeira vez que a dose eficaz mínima para as manifestações não esqueléticas pode ser atingida tanto com esquemas de doses menores (15 U/kg a cada 14 dias) quanto com os de doses maiores (60 U/kg a cada 14 dias). Segundo os

autores, a dose limiar de resposta dos macrófagos parece ser 10 a 15 U/kg a cada 2 semanas[28,29].

Assim, neste Protocolo de tratamento, recomenda-se que a reposição enzimática com imiglucerase na doença de Gaucher deva iniciar com a menor dose eficaz (15 U/kg a cada 15 dias ou, a critério do médico, 2,5 U/kg 3 vezes por semana)[23,29-31].

Aumentos de doses para 30 U/kg a cada 15 dias serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta puder ser observada nos parâmetros hematológicos, hepático ou esplênico após 6 meses de tratamento ou após 12 meses para pacientes com alterações ósseas.

Doses iniciais de 30 U/kg a cada 15 dias também serão recomendadas para crianças com menos de 12 anos ou para adolescentes em fase de crescimento com até 18 anos de idade. A utilização de 60 U/kg a cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave. Os pacientes com doença de Gaucher tipo 3 poderão receber tratamento individualizado, a critério do Comitê Estadual de Especialistas nomeado pelo Gestor Estadual (ver item 6). Todos os pacientes utilizando doses de 60 U/kg a cada 15 dias deverão ser reavaliados a cada 6 meses com vistas à otimização da dose. Nos pacientes com doença do tipo 3, a melhora neurológica é improvável e de difícil aferição. Assim, a melhora clínica mensurável e norteadora de otimização de dose passa a ser a hematológica, hepática ou esplênica e recomendada a cada 6 meses.

7.1. Fármaco

Imiglucerase 200 U ou 400 U por frasco: o produto é liofilizado e deve ser diluído inicialmente em 5 ou 10 ml de água estéril. Após, diluir os 5 ou 10 ml da solução, que deverá ser absolutamente cristalina, em 100 ou 200 ml de solução fisiológica a 0.9%[30-31].

7.2. Esquemas de Administração

Em função da possibilidade de ocorrência de fenômenos alérgicos, a administração do fármaco deve ser realizada em ambiente hospitalar, sob supervisão médica, em Centro de Referência designado pelo Gestor Estadual para tal fim. Após o primeiro ano de tratamento, a critério do médico responsável, o tratamento domiciliar, supervisionado e após treinamento, poderá ser permitido por solicitação dos familiares[32].

7.2.1. Pacientes adultos (maiores de 18 anos) sem critérios de doença grave

Recomenda-se iniciar com infusão intravenosa de 15 U/kg a cada 15 dias.

Critério para aumento da dose: a ausência de resposta clínica, hematológica, hepática, esplênica ou de sintomas, após 6 meses de tratamento, justifica o aumento da dose para 30 U/kg cada 15 dias.

7.2.2. Pacientes com até 12 anos sem critérios de doença grave e pacientes com 12 a 18 anos com crescimento inapropriado

Recomenda-se iniciar com infusão intravenosa de 30 U/kg a cada 15 dias[33].

Critério para aumento da dose: a ausência de resposta clínica, hematológica, hepática, esplênica ou de sintomas, após 6 meses de tratamento, pode justificar o aumento da dose para 60 U/kg a cada 15 dias. Para tanto, o paciente deverá ser avaliado pelo comitê de especialistas dos Centros de Referência e requerer relatório médico demonstrando cumulativamente:

a) nenhum aumento da hemoglobina após 6 meses de tratamento;
b) nenhum aumento na contagem de plaquetas após 6 meses de tratamento;
c) nenhuma redução do tamanho do fígado ou do baço no exame ultra-sonográfico após 6 meses de tratamento;
d) nenhuma alteração na freqüência e intensidade dos sintomas ósseos e/ou sinais de piora das alterações radiológicas após 12 meses de tratamento.

7.2.3. Pacientes com doença grave ou com doença tipo 3

Recomenda-se iniciar com infusão intravenosa de 60 U/kg a cada 15 dias. A critério do médico assistente, outra alternativa é administrar 10 U/kg intravenosamente, 3 vezes por semana.

Esta é a dose máxima permitida por este Protocolo de tratamento, pois não há evidência de que doses maiores aumentem a eficácia do tratamento.

7.3. Otimização da Dose

Após melhora clínica e desaparecimento dos sinais de gravidade, todos os pacientes graves deverão ser reavaliados para redução da dose para 30 U/kg a cada 15 dias e, posteriormente, para 15 U/kg a cada 15 dias. Da mesma forma, após crescimento ósseo, as crianças e adolescentes também deverão ter seu esquema de tratamento otimizado de acordo com os critérios dos itens 7.2.1. a 7.2.3..

7.4. Tempo de Tratamento

O tratamento preconizado deverá ser mantido por toda a vida, podendo haver redução da dosagem a critério clínico e considerando a evolução clínica favorável do paciente. A dose mínima recomendada é de 10 U/kg a cada 15 dias.

8. MONITORIZAÇÃO

8.1. Nos primeiros 2 anos

- a cada 3 meses: avaliação hematológica;
- a cada 6 meses: ultra-sonografia abdominal com estimativa do tamanho do fígado e baço;
- aos 12 meses: reavaliação radiológica (nos casos com lesões ósseas).

8.2. Após 2 anos de tratamento

- avaliação hematológica e ultra-sonográfica a cada 6 meses ou, nos casos com boa evolução, revisão anual;
- avaliação radiológica anual ou a critério médico, dependendo da presença de lesões ósseas;

A ressonância nuclear magnética deve ser reservada para casos especiais como: paciente adulto com sintomas esqueléticos persistentes, ou paciente com mais de 30% de área comprometida com rarefação óssea ao estudo radiológico.

8.3. Resposta Clínica

Resposta clínica é caracterizada como a presença de um ou mais dos itens abaixo após pelo menos 6 meses de tratamento (pressupondo que não houve piora de nenhum destes parâmetros):

- qualquer aumento da hemoglobina;
- qualquer aumento da contagem de plaquetas;
- qualquer redução do tamanho do fígado;
- qualquer redução do tamanho do baço;
- redução das dores ósseas;
- melhora da capacidade funcional;
- qualquer melhora radiológica das alterações ósseas após 12 meses.

Após melhora dos parâmetros hematimétricos, pode-se tentar redução das doses para a dose mínima eficaz individualizada. Não havendo resposta adequada, aumentos de doses deverão ser decididos pelo Comitê Estadual de Especialistas designado pelo Gestor Estadual.

9. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- melhora da capacidade funcional aeróbica;
- redução da hepatoesplenomegalia;
- redução do hiperesplenismo e da dor óssea;
- melhora da qualidade de vida.



10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991;324:1464-70.
2. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. Am J Dis Child 1993;147:1175-83.
3. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher Disease. In: Scriver CR, Jeffers JD, Gavert G, Englis MR, McCurdy P. Eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill Publishing Company;1995. p.2641.
4. The Merk Manual of Diagnosis and Therapy. Section 2. Endocrine and Metabolic Disorders. chap.16 Hypolipidemia and Lipidoses.1999.
5. Moscicki RA, Taurnton-Rigby A. Treatment of Gaucher's Disease. N Engl J Med 1993,328:1564-65.
6. Scriver CR, Stanbury JB, Wyngaarden JB, Frederikson DS. Eds. The Methabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7ed. McGraw-Hill. Intern.Edition. 1995.
7. Beutler E, Kuhl W, Matsumoto F, Pangalis G. Acid hydrolases in leukocytes and platelets of normal subjects and in patients with Gaucher´s and Fabry´s disease. J Exp Med 143:975;1976.
8. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher´s disease. Am J Hum Genet 23:62,1971.
9. Grabowski, GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: The first five years. Blood Rev 1998,12:115-33.
10. Morales L. Gaucher's disease: a review. Ann Pharmacother 1996;30:381-8.
11. Scriver CR, Stanbury JB, Wyngarden JB, Frederikson DS. Eds. The Methabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 7ed. McGraw-Hill. Intern.Edition. 1995.
12. Beutler E, Demina A, Laubscher K, Garver P, Gelbart T, Balicki D, Vaughan L. The clinical course of treated and untreated Gaucher Disease. A Study of 45 patients. Blood Cells Mol. Dis 1995;21:86-108.
13. Beutler E. Economic malpractice in the treatment of Gaucher's Disease. Am J Med July 1994:1-2.
14. Elstein D, Granovsky-Grisaru S;Rabinowitz R, et al. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1509-12.
15. Figueroa, ML, Rosenbloom, BE, Kay AC, Garver P, Thurston DW, Koziol JA, Terri Gelbart BS e Beutler E. A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. N Engl J Med 1992;327:1632-36.
16. International Collaborative Gaucher Group Registry. Dosage Regimens of Alglucerase in Gaucher Disease: A Comparison on the Rate and External of Clinical Response. ICGG Registry Update 1995;1-11.
17. Beutler E. Treatment regimens in Gaucher's disease. Lancet 1995;346:581-2
18. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Shoshana Z, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher´s disease. Lancet 1995;345:1479-80.
19. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzchaki M, et al. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. Blood Cells, Molecules and Diseases 1996;22:104-11.
20. Elstein D, Abrahamov A,Hadas-Halpern I, et al. Low-dose low-frequency imiglucerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with Gaucher disease. Q J Med 1998;91:483-88
21. Sidransky E, Ginns EI, Westman JA, et al. Pathological fractures may occur in Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. Am J Hematol 1994;47:247-49.
22. Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, et al. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crisis in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. Blood Cells Mol. Dis. 1998;24:296-302
23. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. Baillieres Clin Haematol 1997;10:751-63.
24. NIH Tecnology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher Diesase- current issues in diagnosis and treatment. JAMA 1996;275:548-53
25. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzime therapy for Gaucher disease: the first 5 years. Blood Review 1998,12:115-33.
26. Rosenthal DI, Doppelt SH, Markin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replancement therapy for Gaucher Disease: Skeletal responses to Macrophage-targeted glucocerosidade. Pediatrics 1995;96: 629-37.
27. International Collaborative Gaucher Group Registry. 1999 Canadian annual report. Gaucher registry 1999.
28. Altarescu G. Schiffmann R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brady RO, Barton NW. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of Type I Gaucher disease. Blood Cells Mol. Dis. 2000;26:285-90.
29. Beutler E. Commentary: dosage-response in the Treatment of Gaucher disease by enzyme Replacement Therapy. Blood Cells Mol. Dis. 2000;26:303-6.
30. Michael R Riley, editor. Drugs Facts And Comparisons. 55th Edition. St. Louis: Missouri;2001 p.362.
31. Paul Walsh, editor. Physicians Desk Reference. 55th Edition. Montvale, New Jersey;2001 p.1325.
32. Zimran A, Hollak CEM, Abrahamov A, van Oers MHJ, Kelly M, Beutler E. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher Disease: An international collaborative study of 33 patients. Blood 1993;82:1107-09.
33. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Grible J, Weinreb NJ. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. J Pediatr 1996;129:149-53.

Ficha Farmacoterapêutica

Doença de Gaucher - Imiglucerase
*** anexar Ficha Médica de Coleta de Dados**

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Tipo da doença: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 (consultar Ficha Médica de Coleta de Dados)

2.2. Possui outras doenças diagnosticadas ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

_____

_____

2.3. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.4. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.5. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não
☐ sim ➔ Com que freqüência? _____

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO:

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data					
Hemoglobina					
VCM					
Leucócitos					
Neutrófilos					
Linfócitos					
Plaquetas					

3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas: 1) desconforto abdominal, 2) diminuição da pressão sangüínea, 3) diminuição da freqüência urinária, 4) tontura, 5) dor de cabeça, 6) náusea, 7) prurido, 8) rash

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.2. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

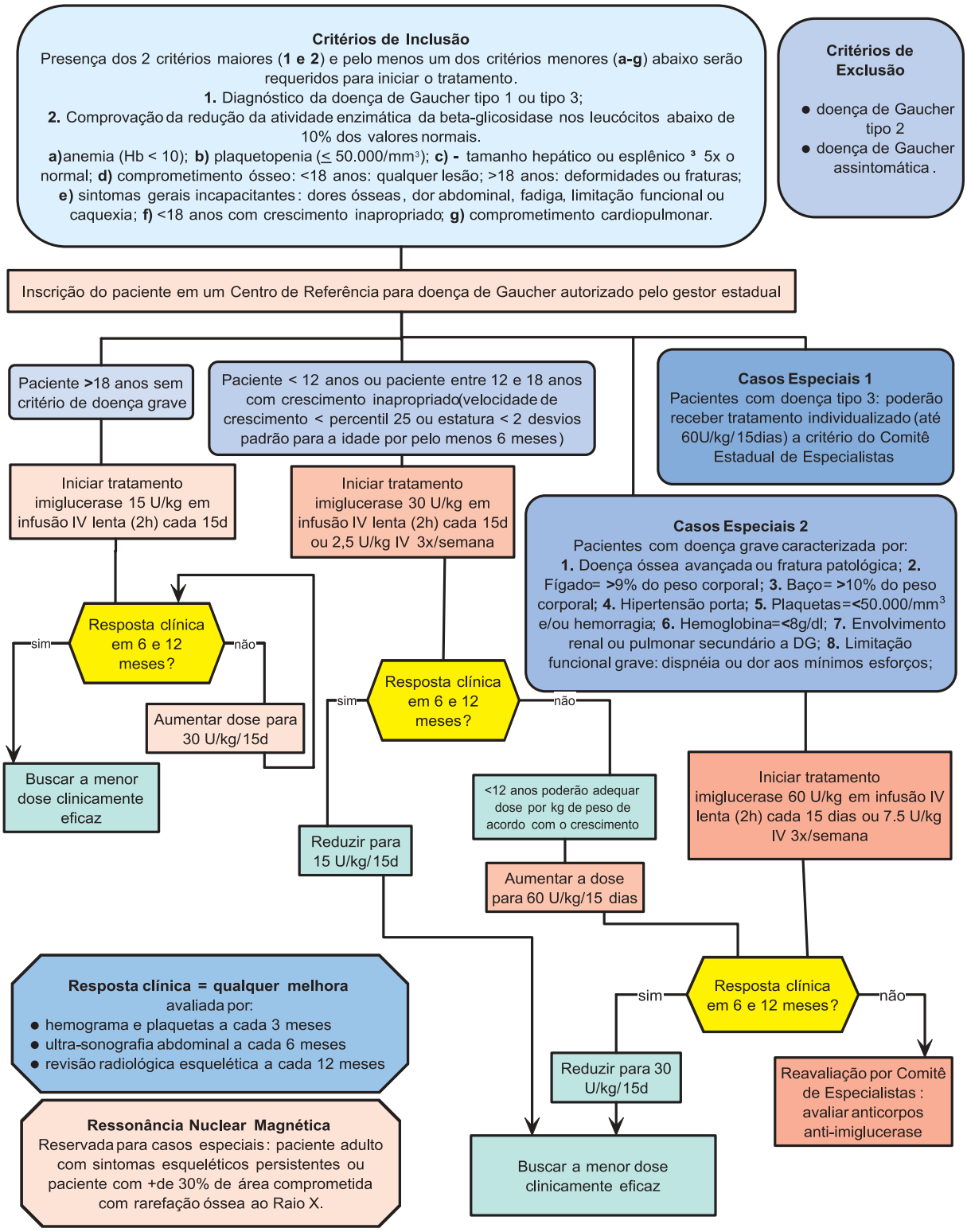
Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

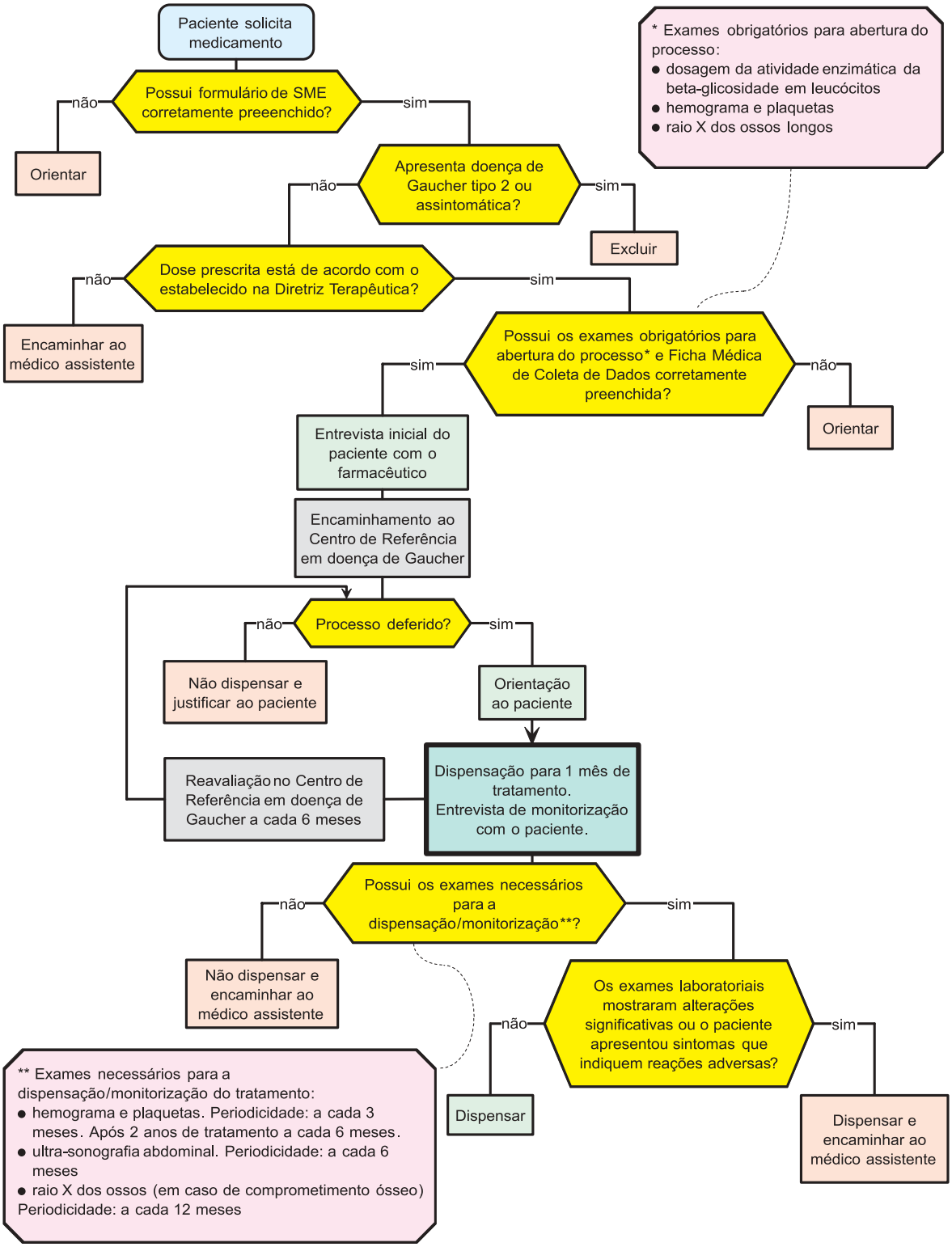
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma de Tratamento da Doença de Gaucher
Imiglucerase



Fluxograma de Dispensação de Imiglucerase
Doença de Gaucher



Termo de Consentimento Informado
Imiglucerase

Eu,_____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **imiglucerase**, preconizado para o tratamento da **doença de Gaucher**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento imiglucerase pode trazer os seguintes benefícios no tratamento da doença de Gaucher:

- melhora da capacidade funcional aeróbica;
- redução da hepatoesplenomegalia, do hiperesplenismo e da dor óssea.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicação classificada, na gestação, como categoria C (significa que risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- inexistência de estudos para avaliar potencial de desenvolver câncer, mutações genéticas e danos à fertilidade;
- possibilidade de desenvolvimento, durante ou após a infusão, de sintomas de alergia ao medicamento: coceiras, febre, urticária, inchaço na face e garganta, desconforto no peito, sintomas respiratórios e pressão baixa;
- possibilidade de desconforto, coceiras, ardência, inchaço ou abscesso estéril no local da venopunção (efeitos adversos relacionados à via de administração);
- ocorrência de náuseas, vômitos, dor abdominal, cólicas abdominais, diarréia, erupções cutâneas, cansaço, dor de cabeça, febre, calafrios, tonturas, dor nas costas e inchaço temporário de extremidades.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Guia de Orientação ao Paciente
Imiglucerase

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE GAUCHER, QUE, SE TRATADA ADEQUADAMENTE, EVITA O APARECIMENTO DE DIVERSAS COMPLICAÇÕES.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO
- Guarde o medicamento no refrigerador, mas lembre-se, ele não deve ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE APLICAR O MEDICAMENTO
- **As primeiras aplicações devem ser feitas no hospital, sob supervisão médica, por risco de aparecimento de alergias.** O médico é quem irá determinar a partir de que momento você poderá aplicar o medicamento em casa.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação por perfusão intravenosa do medicamento com seu médico ou profissional de enfermagem, bem como a forma de preparo do mesmo.
- Só prepare o medicamento na hora do uso e descarte a porção que não foi usada.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- No local de aplicação podem surgir coceira, sensação de queimadura, inchaço ou formação de abcesso.
- Podem ocorrer mal-estar, coceiras, vermelhidão, angioedema, desconforto torácico, alterações respiratórias e pressão baixa. Isto pode significar uma reação alérgica ao medicamento. Se sentir algum destes sintomas, interrompa o tratamento e entre imediatamente em contato com seu médico.
- Outros efeitos que podem aparecer incluem náuseas, vômitos, dor abdominal, diarréia, erupção na pele, cansaço, dor de cabeça, febre, arrepios e vertigem.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. 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.

5. 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.



6. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:

- receita médica;
- documento de identidade;
- exames de laboratório:
  - a cada 3 meses: hemograma completo e contagem de plaquetas
  - a cada 6 meses: ultra-sonografia abdominal
  - a cada 12 meses: raio X dos ossos longos

Ao final de 2 anos de tratamento, apresentação a cada 6 meses.

7. EM CASO DE DÚVIDAS

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

8. OUTRAS INFORMAÇÕES

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.

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

Ficha Médica de Coleta de Dados
Doença de Gaucher - Imiglucerase

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Filiação: _____
pai: _____
mãe: _____
Data de nascimento : ___ / ___ / ___
Cidade/Estado de nascimento: _____
Cidade/Estado de residência: _____

2. DADOS CLÍNICOS

2.1. Idade de aparecimento dos primeiros sintomas: _____ anos
2.2. Idade ao diagnóstico da doença de Gaucher: _____ anos
2.3. Tipo da doença: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
2.4. Diagnóstico:
☐ clínico
☐ bioquímico: atividade beta-glicosidase = _____
☐ molecular: genótipo alelo 1_____ alelo 2 _____
2.5. Sinais/sintomas ao diagnóstico
☐ retardo de crescimento/baixa estatura
☐ esplenomegalia
☐ hepatomegalia
☐ anemia
☐ trombocitopenia
☐ alterações ósseas ao Raio X. Descrever: _____
☐ comprometimento pulmonar. Descrever: _____
☐ déficit cognitivo
☐ regressão neurológica
☐ fadiga/prostração
2.6. Centro/local do diagnóstico: _____
2.7. Médico responsável pelo diagnóstico: _____

3. DADOS DA TERAPIA MEDICAMENTOSA

3.1. Idade ao início do tratamento: _____ anos
3.2. Centro/local do tratamento: _____
3.3. Médico responsável pelo tratamento: _____
3.4. Dose e freqüência de uso inicial de imiglucerase :_____U/kg a cada _____ dias
3.5. Dose e freqüência de uso atual de imiglucerase :_____ U/kg a cada _____ dias



3.6. Indique quais dos sintomas abaixo responderam ao tratamento (melhora) e em quanto tempo

Sintoma	Tempo para a Resposta (em meses)
☐ esplenomegalia	
☐ hepatomegalia	
☐ anemia	
☐ trombocitopenia	
☐ retardo de crescimento/baixa estatura	
☐ déficit cognitivo	
☐ alterações ósseas ao Raio X. Descrever:	
☐ comprometimento pulmonar. Descrever:	
☐ regressão neurológica	
☐ fadiga/prostração	

3.7. Alguma vez teve algum efeito adverso durante ou após a infusão de imiglucerase?
☐ não
☐ sim ➔ Descrever o(s) evento(s) adverso(s):

_____

_____

3.8. Alguma vez precisou usar pré-medicação para evitar efeito adverso à infusão?
☐ não
☐ sim ➔ Descrever nome e dose da(s) medicação(ões) usada(s):

_____

_____

4. DADOS DE EXAMES LABORATORIAIS

4.1. Foi submetido a pesquisa de anticorpos anti-imiglucerase?
☐ sim
☐ não ➔ passar para as perguntas do item 5 (Dados complementares).

4.2. Quando foi realizada a primeira dosagem de anticorpos anti-imiglucerase?
Data: __ / __ / __

4.3. Qual foi a titulação? _____

4.4. Quando foi realizada a última dosagem de anticorpos anti-imiglucerase?
Data: __ / __ / __

4.5. Qual foi a titulação? _____

5. DADOS COMPLEMENTARES

5.1. História familiar positiva para DG? ☐ sim ☐ não

5.2. Outros familiares em tratamento para doença de Gaucher? ☐ sim ☐ não
Indicar nome(s) e grau de parentesco _____

5.3. Consangüinidade na família?
☐ entre os pais do paciente
☐ entre os avós do paciente
☐ entre outros familiares: descrever _____

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Parkinson

Levodopa/Carbidopa, Levodopa/Benserazida, Bromocriptina, Pergolida, Pramipexol, Cabergolina, Amantadina, Biperideno, Triexifenidil, Selegilina, Entacapona, Tolcapona

Consulta Pública SAS/MS nº 10, de 04 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP), descrita por James Parkinson em 1817, é uma das doenças neurológicas mais comuns e intrigantes dos dias de hoje. É uma doença de distribuição universal e atinge todos os grupos étnicos e classes sócio-econômicas. Estima-se uma prevalência de 100 a 200 casos por 100.000 habitantes. Sua incidência e prevalência aumentam com a idade[1]. A prevalência da DP no Brasil não é conhecida.

Do ponto de vista patológico, a DP é uma doença degenerativa caracterizada por morte de neurônios dopaminérgicos da substância nigra e por inclusões intracitoplasmáticas destes neurônios, conhecidas como corpúsculos de Lewy. As manifestações clínicas da DP incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez roda denteada e anormalidades posturais[2]. Como é uma doença progressiva, que usualmente acarreta incapacidade severa após 10 a 15 anos, o impacto social e financeiro é elevado, particularmente na população mais idosa[3]. É estimado que o custo anual mundial com medicamentos antiparkinsonianos esteja em torno de 11 bilhões de dólares, sendo cerca de 3 a 4 vezes mais caro para os pacientes na fase avançada da doença[4,5].

Foi somente na década de 60, após a identificação das alterações patológicas e bioquímicas no cérebro de pacientes com DP, que surgiu o primeiro tratamento com sucesso, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas terapias efetivas. A introdução da 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 da mesma, se tornou evidente que o tratamento por longo prazo era complicado pelo desenvolvimento de efeitos adversos que incluem flutuações motoras, discinesia e complicações neuropsiquiátricas[6]. Além disso, 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.

As manifestações motoras da DP podem ser explicadas de uma maneira simplificada pelo modelo no qual o estriado possui um papel chave dentro das vias motoras cerebrais. O processo de degeneração de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais leva a uma redução da modulação da dopamina estriatal e conseqüentemente, a alterações motoras. Esse modelo prediz que, aumentando-se a estimulação dopaminérgica ou reduzindo-se a estimulação colinérgica ou glutamatérgica, os sintomas melhoram. Deste modo, existem atualmente vários modos de intervenção farmacológica sintomática:

- Levodopa *standard* ou com formulações de liberação controlada, associados com inibidor da dopadecarboxilase (carbidopa ou benserazida);
- Agonistas dopaminérgicos;
- Inibidores da monoamino oxidase B (MAO-B): selegilina;



Equipe Técnica: Carlos Roberto de Mello Rieder, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Carlos Roberto de Mello Rieder
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

- Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT): tolcapone e entacapone;
- Anticolinérgicos;
- Antiglutamatérgicos: amantadina.

Idealmente, se uma droga fosse disponível, o objetivo inicial do tratamento da DP deveria ser reduzir a 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 induzirem o aparecimento de complicações futuras. Este protocolo não pretende propor uma maneira única de tratamento dos pacientes com a DP, mas, sim, servir de diretriz apontando para vantagens e desvantagens de diferentes opções terapêuticas. Estas diretrizes foram baseadas em estudos analisados pelo nível de evidência (Tabela 1).

Tabela 1. Definição dos níveis de evidência

Nível de Evidência	Definição
Estudos Nível I	Evidência produzida por um ou mais estudos clínicos, bem desenhados, randomizados e controlados.
Estudos Nível II	Evidência produzida por um ou mais estudos clínicos controlados, não randomizados ou estudos observacionais controlados (coorte e estudo de caso controle).
Estudos Nível III	Evidência produzida por estudos não controlados tais como série de casos

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

G 20.0 Doença de Parkinson

3. DIAGNÓSTICO

A natureza, a severidade e a progressão dos sintomas variam enormemente de um paciente para outro. Não existe até o momento nenhum teste diagnóstico para esta doença. Embora neurologistas geralmente concordem que o diagnostico da DP requer a identificação de alguma combinação dos sinais motores cardinais (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez roda denteada, anormalidades posturais), uma classificação clínica padrão ainda não foi obtida.

Estudos têm demonstrado as dificuldades em diferenciar, clinicamente, DP de outras síndromes parkinsonianas. Avaliando-se na necropsia 100 cérebros de pacientes diagnosticados clinicamente por neurologistas britânicos como sendo portadores de DP, observou-se confirmação anatomopatológica em somente 75% dos casos[7]. No entanto, quando revisado 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 de DP aumentou para 98,6%[8].

Gelb e colaboradores[9] (1999) propõem uma classificação diagnóstica clínica onde três níveis de confiança diagnóstica são diferenciados: definitivo, provável e possível. Confirmação anatomopatológica é necessária para o diagnóstico definitivo em pacientes com o diagnóstico de DP possível ou provável (Tabela 2-3). Assim, para os objetivos deste protocolo de tratamento, utilizou-se como critério de entrada o diagnóstico de DP possível ou provável, conforme tabelas 2 e 3.

Tabela 2. Agrupamento das manifestações clínicas para utilização diagnóstica

GRUPO A: Manifestações características da doença de Parkinson

- Tremor em repouso
- Bradicinesia
- Rigidez
- Início assimétrico

GRUPO B: Manifestações sugestivas de um diagnóstico alternativo

- Manifestações incomuns no curso clínico inicial

Instabilidade postural proeminente nos primeiros três anos de início dos sintomas
Fenômeno do congelamento nos primeiros três anos
Alucinações não relacionadas a medicações nos primeiros 3 anos
Presença de demência precedendo sintomas motores ou no primeiro ano de doença

- Paralisia ocular supranuclear (outra que não restrição do olhar para cima ou redução da velocidade dos movimentos oculares verticais)
- Disautonomia sintomática e severa não relacionada com o uso de medicamentos
- Documentação de uma condição conhecida como causadora de parkinsonismo e plausível conexão com os sintomas do paciente, tais como lesão cerebral focal compatível com os sintomas ou uso de neurolépticos nos últimos 6 meses.

Tabela 3. Critérios diagnósticos de doença de Parkinson

Critérios para diagnóstico POSSÍVEL

- Pelo menos 2 manifestações do grupo A* estarem presentes e pelo menos 1 delas ser tremor ou bradicinesia

- Nenhuma das manifestações do grupo B* estar presente
  ou
  Sintomas estarem presentes por menos de 3 anos, e nenhuma das manifestações do grupo B* estar presente até o momento

- Significativa e mantida resposta a levodopa ou a um agonista dopaminérgico seja documentada
  ou
  Pacientes sem adequado tratamento com levodopa ou agonista dopaminérgico

Critérios para diagnóstico PROVÁVEL

- Pelo menos 3 manifestações do grupo A* estarem presentes

- Nenhuma das manifestações do grupo B* estar presente (observação: duração dos sintomas por no mínimo 3 anos)

- Significativa e mantida resposta a levodopa ou a um agonista dopaminérgico seja documentada

Critérios para diagnóstico DEFINITIVO

- Todos os critérios para o diagnóstico de doença POSSÍVEL e confirmação histopatológica do diagnóstico por autópsia

* manifestações enumeradas na tabela 2



4. CRITÉRIOS DE EMPREGO DE MEDICAMENTOS ANTIPARKINSONIANOS

A natureza progressiva da DP e suas manifestações clínicas (motoras e não motoras), associadas aos para-efeitos precoces e tardios da intervenção terapêutica, tornam o tratamento da DP bastante complexo.

É estimada que a taxa de morte dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra situa-se ao redor de 10% ao ano[10]. Conseqüentemente, com o tempo, a sintomatologia parkinsoniana piora e a necessidade de medicações sintomáticas 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, antes que a DP tenha surgido, não é possível devido à ausência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, a parte do envelhecimento ou transmissão genética em raras famílias. Prevenção secundária, uma vez a DP tenha sido diagnosticada, deveria reduzir a progressão, parar ou mesmo reverter a morte neuronal. Em resumo, o tratamento da DP deveria visar a redução da progressão da doença (neuroproteção) e o controle dos sintomas (tratamento sintomático). Os critérios de inclusão para estas circunstâncias e a orientação de qual a medicação antiparkinsoniana a ser utilizada são discutidos a seguir.

4.1. Prevenção da progressão da doença

Com base em várias vias bioquímicas que poderiam ter participação na morte neuronal, várias drogas são potenciais candidatas ao papel de neuroprotetor. No entanto, ensaios clínicos controlados e randomizados para mostrar neuroproteção na DP são controversos[11]. Não existem maneiras de 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 observou-se que a selegilina retardava a necessidade de levodopa quando comparada com o placebo, resultado inicialmente interpretado como neuroproteção[12]. Entretanto, foi subseqüentemente observado que quando o tratamento com selegilina era interrompido esta diferença desaparecia, indicando que a droga tinha um efeito leve e não sustentado, que era, porém, grande o suficiente para retardar o início da levodopa[13]. Nos estudos randomizados controlados, realizados para testar a neuroproteção na DP com medicamentos tais como vitamina E, selegilina, ou bromocriptina, observou-se que nenhum deles produziu evidências definitivas para neuroproteção[14,15]. 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.

4.2. Tratamento Sintomático

O tratamento sintomático deve ser instituído para pacientes com incapacidade funcional causada pelos sintomas parkinsonianos. A definição de incapacidade funcional deve ser considerada com bases individuais, pois existirão distintas implicações funcionais para diferentes indivíduos.

A escolha do medicamento mais adequado deverá levar em consideração fatores tais como o estágio da doença, a sintomatologia presente, a ocorrência de paraefeitos, a e idade do paciente, as medicações em uso e o custo das mesmas.

5. TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON PREVIAMENTE NÃO TRATADOS

5.1 Sintomas leves sem prejuízo funcional

Embora não haja evidências clínicas de efeito neuroprotetor com a selegilina, o tratamento inicial com esta droga visando obter benefícios sintomáticos em pacientes com sintomas leves antes da instituição de terapia dopaminérgica pode ser considerado (evidência nível II)[12,14,15]. Da mesma forma, a amantadina tem efeito sintomático modesto e é bem tolerada, podendo ser utilizada com o objetivo de retardar a terapia dopaminérgica. Anticolinérgicos também podem ser utilizados como terapia inicial, especialmente nos casos em que o tremor é a manifestação predominante (evidência nível II), embora possuam vários efeitos colaterais especialmente nos indivíduos mais velhos[16].

5.1. Com prejuízo funcional

Uma vez que os sintomas produzam graus de incapacidade e o tratamento dopaminérgico seja necessário, tanto levodopa ou agonistas dopaminérgicos podem ser utilizados[16,17]. Levodopa é a droga mais efetiva no controle dos sintomas da DP, especialmente rigidez e bradicinesia. Embora nunca tenha sido testada contra placebo, sua consistência de efeito nos mais de 30 anos de experiência valida sua utilização clínica. Levodopa mostrou ser mais eficaz, em estudos controlados randomizados, no controle dos sintomas motores que os agonistas dopaminérgicos[14,18,19]. Tem sido sugerido que levodopa poderia ser tóxica para neurônios da substância nigra e, portanto, aumentar a progressão da doença[20], porém, não existem evidências convincentes de estudos em animais ou em humanos para apoiar esta hipótese[21]. O maior problema com o uso de levodopa é o aparecimento das flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado.

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 sintomas[17]. As complicações motoras podem atingir cerca de 80% dos pacientes jovens e 44% dos mais velhos após 5 anos de tratamento[22].

5.3. Prevenção das 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 discinesias e flutuações motoras. De fato, pacientes tratados com levodopa apresentam maior número de flutuações motoras e discinesias do que os tratados com pramipexol[19], cabergolina[23] e ropinirol[24]. Com base nestes dados, tem sido recomendado que se inicie o tratamento sintomático com os agonistas da dopamina, especialmente nos pacientes mais jovens, pois estes apresentam um maior risco das complicações motoras com levodopa[16,17,25]. A levodopa deve ser adicionada aos mesmos quando os sintomas não são completamente controlados somente com os agonistas.

Entre os agonistas dopaminérgicos, pergolida[26], pramipexol[27], diidroergocriptina (DHEC)[28] e ropinirol[29] mostraram-se superiores ao placebo em estudos de nível I. Lisurida[30] e bromocriptina[31] não foram testados através de estudos de alta qualidade randomizados e controlados, porém, como sempre produzem melhora funcional, são classificados como provavelmente eficazes[11]. Até o presente momento, as evidências são insuficientes para o uso do piribedil[11].

Existem algumas circunstâncias nas quais é preferível iniciar-se o tratamento sintomático com levodopa ao invés dos agonistas dopaminérgicos. Idade é um fator que deve ser considerado quando o tratamento com antiparkinsonianos for iniciado. Se por um lado pacientes mais jovens apresentam risco elevado de flutuações induzidas pela levodopa, pacientes acima de 70 anos possuem poucas chances de desenvolver complicações motoras pela levodopa. A presença de comorbidades pode também determinar a escolha da droga a ser adotada inicialmente. O tratamento com agonistas dopaminérgicos está associado com maior número de efeitos adversos, incluindo alucinações, sonolência e hipotensão postural. A presença de prejuízo cognitivo torna a levodopa o medicamento de escolha[16,17].

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 após cinco anos em relação ao tratamento com levodopa de apresentação padrão[32,33].

6. TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE PARKINSON JÁ EM USO DE LEVODOPA

No tratamento de pacientes em fase avançada da doença, os quais já se encontram em tratamento com levodopa, vários medicamentos mostraram-se eficazes em estudos randomizados controlados com placebo. Estes incluem bromocriptina[34], pergolida[35], cabergolina[36], pramipexol[34,37], o entacapone e tolcapone[38,39,40]. Devido ao risco de hepatotoxicidade, monitorização da função hepática é obrigatória nos usuários de tolcapone. O tratamento com este inibidor da COMT somente deve ser uma opção terapêutica caso não haja controle com outros medicamentos[11].

Apesar dos agonistas dopaminérgicos apresentarem diferentes farmacocinéticas e diferentes sítios de ligação, os agonistas oralmente ativos são muito similares[11]. Ropinirol[42] e pramipexol[34] mostraram-se mais eficazes que a bromocriptina no controle dos sintomas motores, porém a relevância destes achados permanece incerta[11].

6.1. Tratamento das complicações motoras

Alguns anos após o tratamento com levodopa, as complicações motoras tornam-se freqüentes e acarretam pioras funcionais aos pacientes. Elas compreendem as flutuações motoras, conhecidas como fenômenos de *wearing-off* e *on-off*, e as discinesias ou movimentos involuntários.

6.1.1. Flutuações Motoras

Vários estudos mostraram que os agonistas dopaminérgicos são capazes de reduzir as flutuações motoras. Estudos randomizados controlados com placebo sugerem que pergolida[35], pramipexol[34] e ropinirol[43] são eficazes em reduzir o tempo do dia em que o paciente permanece no período *off*. Outros agonistas (bromocriptina e cabergolina) são considerados também provavelmente eficazes[11].

Os inibidores da COMT, tolcapona e entacapona, são outra categoria de drogas eficazes na redução das flutuações motoras (evidência nível I)[44,45].

6.1.2. Discinesias

Amantadina é a única droga comprovadamente eficaz em controlar discinesias[46].

7. CENTROS DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a organização de Centros de Referência, a serem habilitados/cadastrados pelo Gestor Estadual para avaliação médica e planejamento da melhor estratégia terapêutica na DP. Pacientes com dificuldades diagnósticas, falta de resposta ao tratamento inicial ou complicações motoras do tratamento devem ser referidos para tais Centros.

8. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os pacientes que apresentarem parkinsonismo secundário ou Parkinson-*plus*, tais como atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticoganglionbasal (exceto em situações especiais).

Serão excluídos do protocolo de determinado medicamento os pacientes que apresentarem reações adversas não toleráveis ao mesmo.

9. CASOS ESPECIAIS

Pacientes com Parkinson-*plus* poderão receber levodopa/carbidopa ou levodopa/benserazida quando responsivos a tais medicamentos. O tratamento será mantido somente durante a fase em que resposta clínica for observada.

10. TRATAMENTO

Os medicamentos antiparkinsonianos aprovados para uso pelo presente protocolo são descritos abaixo:

10.1. Levodopa/carbidopa e levodopa/benserazida

10.1.1. Uso clínico

A levodopa, através da enzima L-aminoácido-descarboxilase, é convertida em dopamina, principal neurotransmissor depletado na DP. Acredita-se que a levodopa reponha parte dos estoques deficientes de dopamina no estriado, produzindo, portanto, melhora dos sintomas.

• Levodopa padrão

Controle sintomático do parkinsonismo:

Apesar de não haver estudos de nível I placebo-controlado para levodopa, sua eficácia no controle sintomático da DP está claramente estabelecida[11,47].

• Levodopa de liberação controlada

Controle sintomático do parkinsonismo: levodopa padrão é igualmente eficaz à levodopa de liberação lenta na melhora dos sintomas motores (estudos nível I)[32,48].

Prevenção das complicações motoras: levodopa de liberação lenta não é eficaz na redução das flutuações motoras e discinesias (estudos nível I)[32,48].

Controle das complicações motoras: não há evidência suficiente para concluir sobre a eficácia da levodopa de liberação lenta comparada à levodopa padrão no controle das flutuações motoras. No entanto, o uso da levodopa de liberação lenta em dose única antes de dormir é útil clinicamente pois pode melhorar a incapacidade noturna e ao despertar[47,49].

10.1.2. Farmacocinética e esquema de administração

A levodopa, após administração oral, é completamente absorvida pelo tubo gastrointestinal alcançando nível sérico máximo em 15 a 45 minutos. Na circulação, além da conversão pela levodopa-descarboxilase para dopamina, uma fração da droga é convertida de maneira irreversível para 3-O-metildopa, através da enzima catecol-O-metiltransferase. Somente 5% da levodopa chegariam ao cérebro caso ela não fosse associada aos inibidores da descarboxilase, carbidopa e benserazida, que diminuem a conversão a nível periférico. A meia-vida da levodopa é de 1 a 2 h.

A levodopa de liberação lenta é absorvida no trato gastrointestinal de maneira controlada, modificando o pico de concentração máximo da droga para 45 a 90 minutos. Apresenta uma baixa biodisponibilidade, o que requer aumento da dose em relação à levodopa.

As doses diárias iniciais de levodopa são usualmente de 250/25 mg/d (levodopa/carbidopa) ou 200/50 mg/d (levodopa/benserazida) divididas em pelo menos duas tomadas. As doses vão sendo ajustadas subseqüentemente de acordo com a resposta clínica. A dose média eficaz para a maioria dos pacientes é de 600-750 mg/d de levodopa.

10.1.3. Benefícios esperados

Melhoria dos sintomas motores.

10.2. Bromocriptina

10.2.1. Uso clínico

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico ergolínico, com afinidade maior para receptor D2 e parcial para D1. Apresenta também alguma afinidade com receptores não-dopaminérgicos (noradrenérgicos e serotoninérgicos)[47,49].

Controle sintomático do parkinsonismo: bromocriptina em monoterapia na fase inicial da doença é considerada possivelmente eficaz no controle sintomático da DP, porém é menos eficaz que a levodopa[14,31]. Não existem evidências suficientes para comparar a eficácia da bromocriptina em relação aos outros agonistas dopaminérgicos. Somente um estudo de nível I observou ser o ropinirol mais eficaz que a bromocriptina. Não há evidência também para o uso combinado de bromocriptina e levodopa em pacientes com DP estáveis iniciais sem flutuações motoras[49]. A bromocriptina também é eficaz quando usada em pacientes com DP avançada em levodopaterapia com flutuações motoras[11].

Prevenção das complicações motoras: bromocriptina é possivelmente eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras[49].

Controle das complicações motoras: bromocriptina é possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras nos pacientes com DP em levodopoterapia[49].

10.2.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvida parcialmente pelo trato gastrointestinal após administração por via oral, alcançando nível sérico máximo em 70 a 100 min e apresentando uma biodisponibilidade inferior a 10%, já que 90% da droga sofre metabolismo de primeira passagem no figado. Cerca de 90% da droga está ligada a proteínas plasmáticas. Tem uma meia-vida de 6 a 8h. A dose recomendada é de 7,5 a 70 mg/dia e deve ser aumentada conforme resposta clínica e tolerabilidade[47,49].



10.2.3. Benefícios esperados

Diminuir o risco de ocorrência de complicações motoras quando em monoterapia e otimizar o controle sintomático quando associado a levodopa nos pacientes com DP avançada.

10.3. Pergolida

10.3.1. Uso clínico

A pergolida é um agonista dopaminérgico ergolínico, com propriedades agonistas em receptores D1 e D2, com efeito predominante sobre D2. Apresenta também atividade sobre receptores não-dopaminérgicos.

Controle sintomático do parkinsonismo: pergolida em monoterapia é eficaz no controle sintomático da doença quando administrada precocemente, porém não se conhecem os benefícios a longo prazo[26,50]. Quando inicialmente associada a levodopa, não há evidência suficiente para concluir sobre sua eficácia. Entretanto, mostra-se eficaz em pacientes com a DP avançada já em uso de levodopa e com flutuações motoras[35].

Prevenção das complicações motoras: não há evidência suficiente para concluir sobre a eficácia da pergolida neste contexto.

Controle das complicações motoras: é eficaz no manejo das flutuações motoras[35,50].

10.3.2. Farmacocinética e esquema de administração

As propriedades farmacocinéticas da pergolida são pobremente conhecidas. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, atingindo concentração plasmática máxima em 1 a 2 h. Tem uma meia-vida de 24h e vários metabólitos já foram descritos. A dose recomendada é 1,5-3,5 mg/dia, divididos em três tomadas diárias.

10.3.3. Benefícios esperados

Melhora sintomática inicial quando usada em monoterapia ou quando associada a levodopa nos casos de DP avançada ou com flutuações motoras.

10.4. Pramipexol

10.4.1. Uso clínico

O pramipexol é um agonista dopaminérgico não-ergolínico, com afinidade preferencial pelos receptores D3. Age também nos receptores D2, mas tem afinidade muito baixa aos receptores não-dopaminérgicos, exceto alguns receptores alfa-2.

Controle sintomático do parkinsonismo: o pramipexol usado em monoterapia nos pacientes sem tratamento prévio é eficaz no controle dos sintomas motores nos primeiros dois anos da doença[19,27]. Nos pacientes com doença avançada em uso de levodopa, o pramipexol mostrou-se eficaz no controle das complicações motoras *on-off* e reduzindo a dose diária de levodopa necessária[37,43].

Prevenção das complicações motoras: pramipexol é eficaz na redução dos riscos de complicações motoras[19].

Controle das complicações motoras: pramipexol é eficaz no manejo das complicações motoras nos pacientes com DP avançada . Diminui o período *off* em 1 a 2 h/dia[37,43].

10.4.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvido rapidamente após a administração via oral alcançando nível sérico máximo em 1-3h. Não se liga às proteínas plasmáticas e tem uma biodisponibilidade acima de 90%. A meia-vida é de aproximadamente 10 h. Somente 10% da droga é metabolizada e a principal via de excreção é renal. A dose recomendada é 2-4,5 mg/dia divididos em três tomadas 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; 3 mg/dia; 3,75 mg/dia; 4,5 mg/dia.

10.4.3. Benefícios esperados

Melhora sintomática da fase inicial da DP quando usada em monoterapia. Melhora sintomática quando associada a levodopa nos casos de DP avançada e ajuda no controle das flutuações motoras.

10.5. Cabergolina

10.5.1. Uso clínico

A cabergolina é um agonista dopaminérgico ergolínico, seletivo para receptores D2. Apresenta alguma afinidade com receptores não-dopaminérgicos (noradrenérgicos e serotoninérgicos).

Controle sintomático do parkinsonismo: não há evidências suficientes para concluir sobre a eficácia da cabergolina em monoterapia no controle sintomático da doença[11,49]. Porém, em pacientes com DP avançada em uso de levodopa, a cabergolina mostrou-se eficaz na melhora dos sintomas motores. A terapia combinada precoce com levodopa em pacientes sem complicações motoras não está definida pela falta de estudos controlados[11,49].

Prevenção das complicações motoras: o tratamento inicial com cabergolina em monoterapia com subseqüente introdução de levodopa é eficaz na redução dos riscos de ocorrência de complicações motoras a longo prazo induzidas pela levodopa[11,49].

Controle das complicações motoras: cabergolina é possivelmente eficaz no controle das flutuações motoras nos pacientes com DP avançada em levodopoterapia[11].

10.5.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvida pelo trato gastrointestinal após administração por via oral, alcançando nível sérico máximo em 2,5 h. Tem uma meia.vida de 65 h, o que permite um regime de tratamento de uma dose diária. É metabolizada em vários metabólitos, e sua excreção é principalmente por via fecal. A dose recomendada é de 2-5 mg/dia.

10.5.3. Benefícios esperados

Diminui o risco de ocorrência de complicações motoras a longo prazo e otimiza o controle sintomático quando associado a levodopa na fase avançada da DP.

10.6. Amantadina

10.6.1. Uso clínico

O mecanismo de ação exato ainda não está esclarecido. A maioria dos estudos propõe que a amantadina atue na fenda pré-sináptica aumentando a liberação das catecolaminas armazenadas dos terminais dopaminérgicos intactos e inibindo o processo de recaptação desses neurotransmissores. Também tem sido sugerido que a amantadina exerce efeito direto nos receptores da dopamina na fenda pós-sináptica, produzindo alterações de afinidade dos receptores da dopamina. Suas propriedades não-dopaminérgicas, incluindo ação anticolinérgica e bloqueio dos receptores NMDA, estão sendo estudadas.

Controle sintomático do parkinsonismo: amantadina é considerada possivelmente eficaz no controle sintomático da doença tanto em monoterapia (estudos nível I) quanto associada a anticolinérgicos ou levodopa. Os estudos, entretanto, apresentam qualidade metodológica moderada e não avaliam a dimensão dos efeitos nem a duração dos benefícios[49].

Controle das complicações motoras: baseado em três estudos nível I[46,51,52], a amantadina é considerada eficaz na redução das discinesias a curto prazo, sendo os dados inadequados para avaliação desse benefício a longo prazo. Em relação à diminuição das flutuações motoras, não há evidências suficientes para seu uso.

10.6.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvida pelo tubo gastrointestinal e alcança nível sérico máximo em 1 a 4 h, apresentando efeito clínico acima de 8 h. É pouco metabolizada, sendo 90% da droga ingerida eliminada via renal. A dose recomendada é de 200-300 mg 2 a 3 vezes ao dia.

10.6.3. Benefícios esperados

Melhora sintomática nos casos leves. Auxílio no controle das discinesias.



10.7. Biperideno e Triexifenidil

10.7.1. Uso clínico

O mecanismo preciso ainda não está esclarecido, mas acredita-se que eles antagonizem os efeitos excitatórios da acetilcolina no estriado através do bloqueio de receptores muscarínicos.

Controle sintomático do parkinsonismo: estudos nível I e II demonstraram que os anticolinérgicos são capazes de produzir diminuição do tremor, da bradicinesia, da rigidez e da sialorréia, assim como melhora da fala e da marcha. No entanto, devido à elevada incidência de efeitos adversos, são recomendados em pacientes mais jovens em que o sintoma predominante seja tremor.16

10.7.2. Farmacocinética e esquema de administração

São absorvidos pelo trato gastrointestinal e por serem lipofílicos atravessam a barreira hematoencefálica facilmente. O triexifenidil atinge a concentração sérica máxima em 2 a 3 h e tem uma duração de ação de 1 a 12 h. Sugere-se que o tratamento com triexifenidil inicie com doses de 0,5 a 1 mg/dia podendo ser aumentada até 15 mg/dia. A dose terapêutica do biperideno situa-se entre 2 e 8mg/dia. O tratamento com anticolinérgico não deve ser interrompido abruptamente devido ao rico de efeito rebote e piora do parkinsonismo.

10.7.3. Benefícios esperados

Diminuição do tremor, bradicinesia, rigidez, sialorréia e melhora da fala e da marcha.

10.8. Inibidor da MAO: Selegilina

10.8.1. Uso clínico

A selegilina causa inibição irreversível da monoamino oxidase-B (MAO-B), enzima responsável pelo metabolismo da dopamina, aumentando, portanto a neurotransmissão dopaminérgica. Em doses altas pode induzir a inibição da MAO-A

Controle sintomático do parkinsonismo: selegilina é considerada eficaz no controle sintomático da doença quando usada em monoterapia[12]. Quando associada a levodopa não há dados suficientes para demonstrar sua eficácia.

Controle das complicações motoras: não há evidência suficiente de que previna ou controle as complicações motoras da DP[49].

10.8.2. Farmacocinética e esquema de administração

É absorvida pelo trato gastrointestinal, sendo rapidamente metabolizada em nível hepático. Seus principais metabólitos, desmetil-selegilina, metanfetamina e anfetamina, são dotados de fraca atividade central e alcançam nível sérico máximo em 30 minutos a 2 h após a dose oral. São ligadas as proteínas plasmáticas e têm excreção renal. A dose recomendada é de 5 a 10 mg/dia

10.8.3. Benefícios esperados

Melhora sintomática mínima.

10.9. Inibidores da COMT: Tolcapone e Entacapone

10.9.1. Uso clínico

Ambas as drogas são inibidoras específicas e reversíveis da catecol-O-metiltransferase (COMT), uma enzima que metaboliza a levodopa tanto em nível periférico quanto central. Em doses terapêuticas, entacapona não tem efeito central. A inibição da COMT aumenta a biodisponibilidade da levodopa mantendo níveis séricos estáveis e prolongados e, assim, oferecendo uma carga dopaminérgica maior para o estriato.

Controle sintomático do parkinsonismo: tolcapona e entacapona são considerados eficazes no controle sintomático da doença quando usados em associação com levodopa nos pacientes sem ou com mínimas complicações motoras[49].

Controle das complicações motoras: tolcapona e entacapona, quando administradas concomitantemente com levodopa, são eficazes no manejo das flutuações motoras. Aumentam o período *on* e diminui o tempo *off* [48]. O benefício a longo prazo não foi determinado.

10.9.2. Farmacocinética e esquema de administração

Tolcapone é absorvida pelo trato gastrointestinal alcançando nível sérico máximo em 1,4 a 1,8 h. Cerca de 20% da droga é perdida no metabolismo de primeira passagem, e o restante liga-se às proteínas plasmáticas. É completamente metabolizada antes da sua excreção renal. A dose de tolcapone recomendada é de 100 mg 3 vezes ao dia, sendo a dose máxima recomendada de 600 mg.

Entacapone é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal e atinge nível sérico máximo em 0,4 a 0,9h. A maior parte da droga (98%) circula ligada a proteínas plasmáticas. Tem meia-vida de 1 a 4h. É metabolizada no fígado e excretada através das fezes (80-90%) e urina. A dose recomendada é de 200 mg 4 a 10 vezes ao dia.

10.9.3. Benefícios esperados

Tolcapone e entacapone auxiliam no controle das complicações motoras do tipo wearig-off nos pacientes sem resposta a outras medicações.

11. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanner C, Hubble J, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. Movement Disorders: Neurologic principles and Practice. New York: McGraw-Hill, 1996:137-152.
2. Paulson H, Stern M. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, eds. Movement Disorders: Neurologic principles and Practice. New York: McGraw-Hill, 1996:183-200.
3. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. N Engl J Med 1996; 334:71-6.
4. Dodel RC, Eggert KM, Singer MS, Eichhorn TE, Pogarell O, Oertel WH. Costs of drug treatment in Parkinson's disease. Mov Disord 1998; 13:249-54.
5. Siderowf AD, Holloway RG, Stern MB. Cost-effectiveness analysis in Parkinson's disease: determining the value of interventions. Mov Disord 2000; 15:439-45.
6. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. N Engl J Med 1998; 339:1044-53.
7. 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; 42:1142-6.
8. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 2002; 125:861-70.
9. Gelb D, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson Disease. Archives of Neurology 1999; 56:33-39.
10. 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; 64:314-9.
11. Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. Lancet 2002; 359:1589-98.
12. Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. N Engl J Med 1989; 321:1364-71.
13. Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. The Parkinson Study Group. N Engl J Med 1993; 328:176-83.
14. Parkinson Study Group. 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; 307:469-72.
15. Olanow CW, Hauser RA, Gauger L. The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. Ann Neurol 1995; 38:771-7.
16. Miyasaki JM, Martin W, Suchowersky 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; 58:11-7.
17. Koller WC. Treatment of early Parkinson's disease. Neurology 2002; 58:S79-86.
18. Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, Korczyn AD, Poewe WH, Stocchi F. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study. Mov Disord 1998; 13:39-45.
19. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. Jama 2000; 284:1931-8.
20. Fahn S. Is Levodopa Toxic. Neurology 1996; 47:S 184-S 195.
21. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, Calne D, Chase T, De Yebenes J, Factor S, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. Mov Disord 1999; 14:911-3.

22. 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; 41:202-5.
23. Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso, 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 Parkinson Study Group. Drugs 1998; 55 Suppl 1:23-30.
24. 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. N Engl J Med 2000; 342:1484-91.
25. Silver DE, Ruggieri S. Initiating therapy for Parkinson's disease. Neurology 1998; 50:S18-22; discussion S44-8.
26. Barone P, Bravi D, Bermejo-Pareja F, Marconi R, Kulisevsky J, Malagu S, et al. Pergolide monotherapy in the treatment of early PD: a randomized, controlled study. Pergolide Monotherapy Study Group. Neurology 1999; 53:573-9.
27. 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; 49:724-8.
28. Bergamasco B, Frattola L, Muratorio A, Piccoli F, Mailland F, Parnetti L. Alpha-dihydroergocryptine in the treatment of de novo parkinsonian patients: results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Acta Neurol Scand 2000; 101:372-80.
29. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, Davis TL, Hammerstad JP, Bertoni J, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. Neurology 1997; 49:393-9.
30. Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. Neurology 1989; 39:336-9.
31. 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; 36:291-3.
32. 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; 37:23-7.
33. Koller WC, Hutton JT, Tolosa E, Capilldeo R. Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study. Carbidopa/Levodopa Study Group. Neurology 1999; 53:1012-9.
34. Guttman M. Double-blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. International Pramipexole-Bromocriptine Study Group. Neurology 1997; 49:1060-5.
35. Olanow CW, Fahn S, Muenter M, Klawans H, Hurtig H, Stern M, Shoulson I, et al. A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. Mov Disord 1994; 9:40-7.
36. 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; 46:1062-5.
37. 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; 66:436-41.
38. 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; 49:665-71.
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; 55:1089-95.
40. Rinne UK, Larsen JP, Siden A, Worm-Petersen J. Entacapone enhances the response to levodopa in parkinsonian patients with motor fluctuations. Neurology 1998; 51:1309-14.
41. Allain H, Destee A, Petit H, Patay M, Schuck S, Bentue-Ferrer D, Le Cavorzin P. Five-year follow-up of early lisuride and levodopa combination therapy versus levodopa monotherapy in de novo Parkinson's disease. The French Lisuride Study Group. Eur Neurol 2000; 44:22-30.
42. Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, Poewe WH, Rascol O, Stocchi F. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 3-year study. Mov Disord 1998; 13:46-51.
43. Lieberman A, Olanow CW, Sethi K, Swanson P, Waters CH, Fahn S, Hurtig H, Yahr M. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. Ropinirole Study Group. Neurology 1998; 51:1057-62.
44. Kurth MC, Adler CH, Hilaire MS, Singer C, Waters C, LeWitt P, Chernik DA, 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; 48:81-7.
45. 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; 60:36-40.
46. Snow BJ, Macdonald L, 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; 23:82-5.
47. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. Neurology 2001; 56:S1-S88.
48. 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; 93:14-20.
49. Movement Disorders Society (Task Force Comission). Management of Parkinson's disease: an evidence-based review. Mov Disord 2002; 17 Suppl 4:1-166.
50. Mizuno Y, Kondo T, Narabayashi H. Pergolide in the treatment of Parkinson's disease. Neurology 1995; 45:S13-21.
51. 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; 50:1323-6.

Ficha Farmacoterapêutica

Doença de Parkinson - Levodopa/Carbidopa, Levodopa/Benserazida, Bromocriptina, Pergolida, Pramipexol, Cabergolina, Amantadina, Biperideno, Triexifenidil, Selegilina, Entacapone, Tolcapone

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Medicamentos já utilizados para o tratamento da doença de Parkinson:

_____

_____

_____

2.2. Medicamentos solicitados para o tratamento da doença de Parkinson:

_____

_____

_____

2.3. Apresenta parkinsonismo secundário ou Parkinson-plus, tais como atrofia de múltiplos sistemas, paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticogângliobasal? (coletar esta informação na SME)

☐ não

☐ sim ➔ Considerar apenas o tratamento com levodopa/carbidopa ou levodopa/benzerazida

2.4. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

_____

_____

_____

Obs.: Pacientes em uso de amantadina com função renal comprometida devem ser especialmente observados quanto ao aparecimento de toxicidade por acúmulo do fármaco no organismo.

2.5. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Obs.:
• Antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina não devem ser utilizados associados com seleginina.
• Inibidores não-seletivos da MAO não devem ser utilizados junto com tolcapona e entacapona.

2.6. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim ➔ Com que freqüência?_____

2.7. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO

Somente para tolcapone:

	Inicial	1° mês		2° mês		3° mês		4° mês		5° mês		6° mês	
Data													
ALT													
AST													

	7° mês		8° mês		9° mês		10° mês		11° mês		12° mês	
Data												
ALT												
AST												

Obs. Após o primeiro ano de tratamento anexar planilha com a periodicidade conforme fluxograma de dispensação

3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas

Amantadina: 1) náuseas, 2) perda de apetite, 3) tontura, 4) insônia, 5) nervosismo, 6) agitação, 7) dificuldade de concentração, 8) dores de cabeça, 9) perda de memória, 10) depressão, 11) pesadelos, 12) constipação, 13) boca seca, 14) diarréia, 15) cansaço, 16) sonolência, 17) irritação nos olhos, 18) respiração curta, 19) aumento da pressão arterial, 20) palpitação, 21) retenção urinária, 22) alergias de pele, 23) febre, 24) inchaço de tornozelos, 25) hipotensão ortostática, 26) diminuição do apetite sexual, 27) vômitos;

Biperideno/Triexifenidil: 1) reações alérgicas na pele, 2) confusão, 3) visão borrada, 4) constipação, 5) dificuldade ou dor para urinar, 6) boca seca, 7) sensibilidade aumentada dos olhos à luz , 8) náuseas, 9) vômitos, 10) dor de cabeça, 11) perda de memória, 12) nervosismo, 13) cansaço, 14) hipotensão ortostática, 15) dor de estômago, 16) inflamação da boca ou língua, 17) dificuldade para dormir;

Bromocriptina: 1) náuseas, 2) vômitos, 3) dor de cabeça, 4) tontura, 5) cansaço, 6) alterações digestivas, 7) secura da boca, 8) perda de apetite, 9) congestão nasal, 10) hipotensão ortostática, 11) alterações dos batimentos cardíacos, 12) inchaço de pés, 13) perda de cabelo, 14) psicose, 15) alucinação, 16) insônia, 17) pesadelos, 18) agitação;

Cabergolina: 1) dores de cabeça, 2) tonturas, 3) náuseas, 4) fraqueza, 5) cansaço, 6) desmaios, 7) sintomas gripais, 8) inchaço nos olhos e pernas, 9) calorões, 10) pressão baixa, 11) palpitação, 12) vertigem, 13) depressão,14) sonolência, 15) ansiedade, 16) insônia, 17) dificuldade de concentração, 18) nervosismo, 19) acne, 20) coceiras, 21) dor no peito, 22) distúrbios na menstruação, 23) prisão de ventre, 24) dores abdominais, 25) azia, 26) dor de estômago, 27) vômitos, 28) boca seca, 29) diarréia, 30) gases, 31) irritação na garganta, 32) dor de dente, 33) perda de apetite, 34) dores no corpo, 35) alteração da visão;

Entacapone: 1) alucinações, 2) agitação, 3) infecções, 4) febre, 5) tosse, 6) dor ou dificuldade para urinar, 7) cansaço, 8) fadiga, 9) dor abdominal, 10) diarréia, 11) constipação, 12) náusea, 13) nervosismo, 14) ansiedade, 15) respiração curta, 16) boca seca, 17) azia, 18) gases, 19) vômitos, 20) sonolência, 21) descoloração da urina, 22) confusão, 23) fraqueza muscular;

Levodopa/Carbidopa e Levodopa/Benserazida: 1) cansaço, 2) fraqueza, 3) movimentos do corpo não usuais, 4) aumento do tremor das mãos, 5) alucinações, 6) insônia, 7) náusea, 8) perda de memória, 9) confusão, 10) visão dupla, 11) dificuldade para engolir, 12) azia, 13) febre, 14) aumento da freqüência urinária, 15) dor muscular 16) dor nas articulações, 17) reações paranóides, 18) constipação, 19) secura na boca, 20) gosto amargo, 21) soluços, 22) sonhos anormais, 23) perda de apetite, 24) perda de peso, 25) diminuição do apetite sexual, 26) congestão nasal, 27) reações alérgicas de pele, 28) vermelhidão da face, 29) aumento da quantidade de suor, 30) dificuldade para respirar, 31) inchaço das pernas e braços, 32) incontinência urinária;

Pramipexol: 1) cansaço, 2) fraqueza, 3) movimentos do corpo não usuais, 4) alucinações, 5) insônia, 6) náuseas, 7) vômitos, 8) perda de memória, 9) confusão, 10) hipotensão ortostática, 11) visão dupla, 12) dificuldade para engolir, 13) febre, 14) aumento da freqüência urinária, 15) dor muscular 16) dor nas articulações, 17) reações paranóides, 18) constipação, 19) secura na boca, 20) sonhos anormais, 21) perda de apetite, 22) perda de peso, 23) diminuição do apetite sexual, 24) congestão nasal, 25) reações alérgicas de pele, 26) dificuldade para respirar, 27) inchaço das pernas e braços, 28) incontinência urinária

Pergolida: 1) cansaço, 2) fraqueza, 3) anemia, 4) ansiedade, 5) confusão, 6) alucinação, 7) movimentos não controlados do corpo, 8) dificuldade para dormir, 9) infecções do trato urinário, 10) visão dupla, 11) aumento da pressão arterial, 12) dores de cabeça, 13) inchaço de mãos e pernas, 14) azia, 15) constipação, 16) tontura, 17 sintomas gripais, 18) diarréia, 19) secura na boca, 20) vômitos, 21) perda de apetite, 22) aumento do suor, 23) náuseas, 24) vômitos, 25) nervosismo, 26) respiração curta, 27) dificuldade para respirar, 28) taquicardia, 29) febre alta, 30) pressão arterial irregular, 31) perda do controle de urinar;

Selegilina: 1) aumento dos movimentos não usuais do corpo, 2) dor no peito, 3) batimentos cardíacos irregulares, 4) diminuição dos batimentos cardíacos, 5) dificuldade para respirar, 6) inchaço, 7) alucinações, 8) desorientação, 9) agitação, 10) nervosismo, 11) ansiedade, 12) dores de cabeça, 13) aumento da pressão arterial, 14) hipotensão ortostática, 15) constipação, 16) diarréia, 17) dificuldade ou dor para urinar, 18) sangramento gastrointestinal, 19) fezes escurecidas, 20) dor severa no estômago, 21) alteração de comportamento, 22) irritabilidade, 23) perda de apetite, 24) perda de peso, 25) reações alérgicas de pele, 26) cansaço, 27) fraqueza, 28) bruxismo,29) dor abdominal, 30) secura na boca, 31) náuseas, 32) vômitos, 33) nervosismo, 34) contração involuntária na face, 35) problemas de visão, 36) calafrios, 37) cãibras, 38) formigamentos, 39) aumento da sensibilidade à luz;

Tolcapone: 1) dor abdominal, 2) perda de apetite, 3) diarréia, 4) alucinações, 5) dor de cabeça, 6) insônia, 7) náuseas, 8) vômitos, 9) infecções do trato respiratório, 10) confusão, 11) dor no peito, 12) fadiga, 13) hiperatividade, 14) perda do equilíbrio, 15) sintomas gripais, 16) prisão de ventre, 17) aumento do suor, 18) secura da boca, 19) azia, 20) gases, 21) descoloração da urina, 22) febre, 23) agitação, 24) dor nas articulações, 25) diminuição da pressão arterial, 26) irritabilidade, 27) olhos e peles amarelados, 28) dificuldade de pensamento ou concentração, 29) cãibras, 30) formigamentos, 31) coceiras, 32) infecções do trato urinário, 33) dificuldade para respirar, 34) taquicardia, 35) febre alta, 36) pressão arterial irregular, 37) perda do controle de urinar;

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.2. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

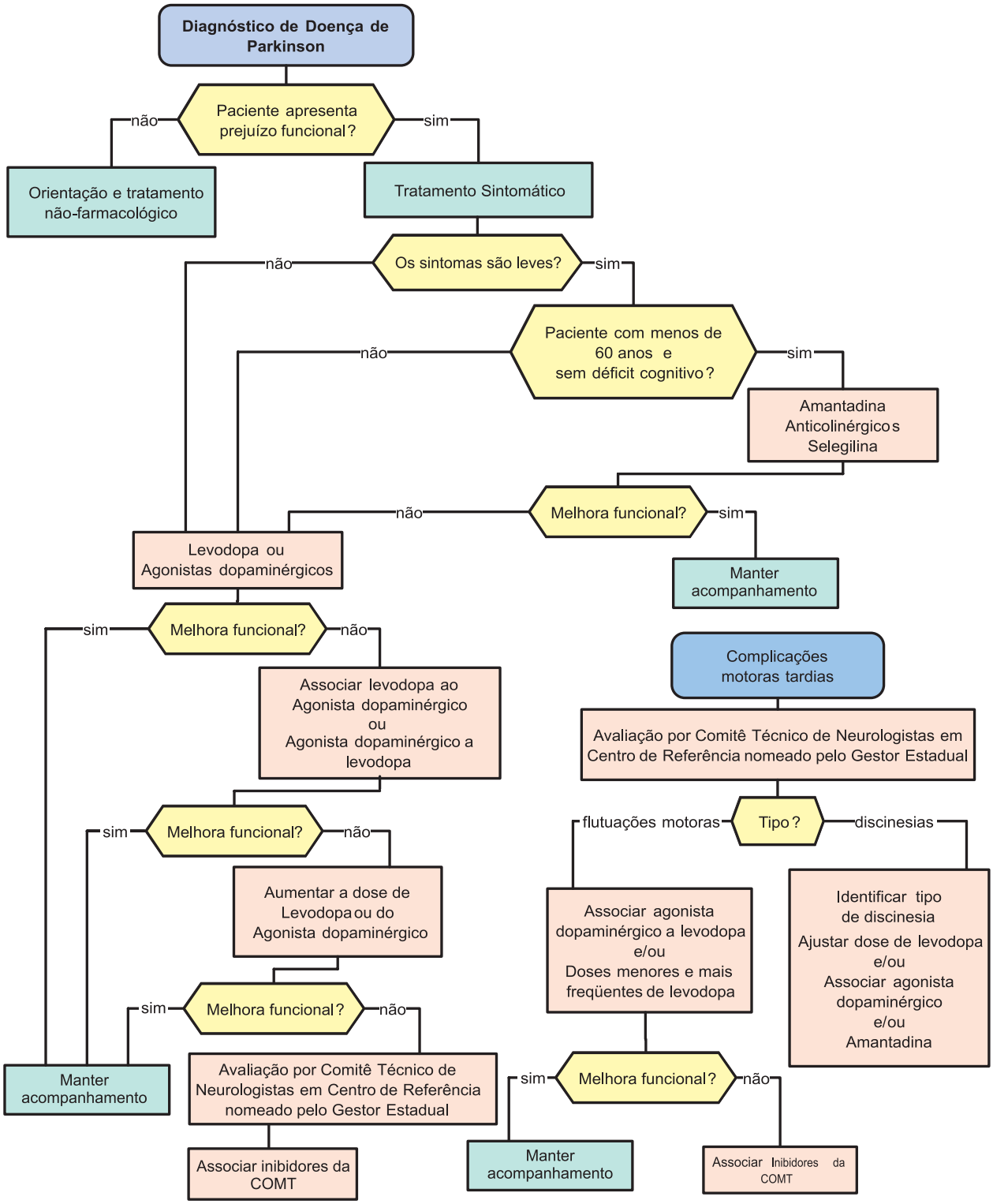
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

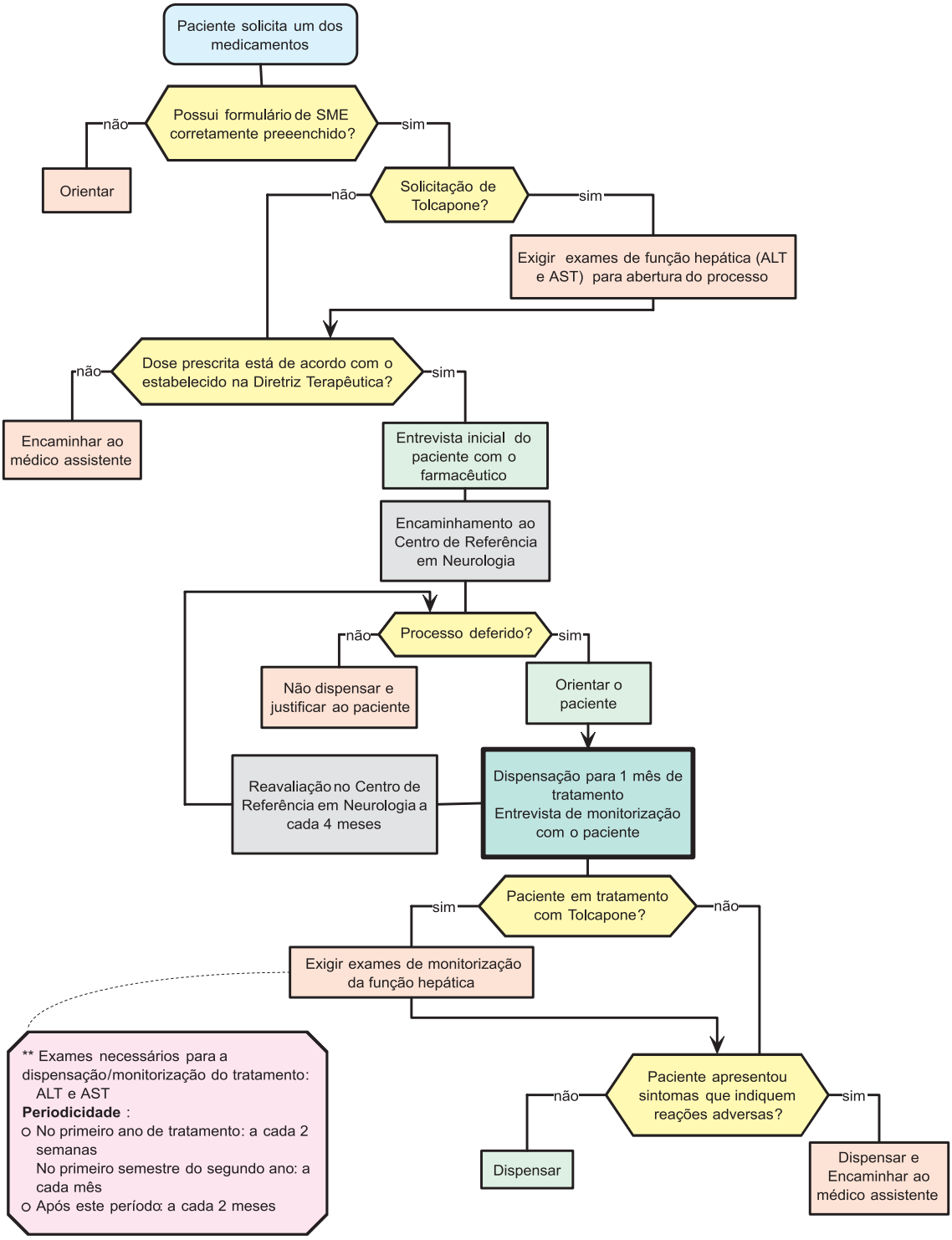
Fluxograma de Tratamento da Doença de Parkinson

Levodopa/Carbidopa, Levodopa/Benserazida, Bromocriptina, Pergolida, Pramipexol, Cabergolina, Amantadina, Biperideno, Triexifenidil, Selegilina, Entacapone, Tolcapone



Fluxograma de Dispensação de Levodopa/Carbidopa, Levodopa/Benserazida, Bromocriptina, Pergolida, Pramipexol, Cabergolina, Amantadina, Biperideno, Triexifenidil, Selegilina, Entacapone, Tolcapone

Doença de Parkinson



Guia de Orientação ao Paciente

Antiparkinsonianos

Medicamento(s) _____

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 AGE NO SENTIDO DE DIMINUIR A EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS DA **DOENÇA DE PARKINSON.**

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento protegido do calor e da luz, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome logo após as refeições, para reduzir a irritação gastrointestinal.
- Tome o número exato de cápsulas prescrito por seu médico e procure seguir sempre o horário estabelecido.
- 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 dobrada**.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como prisão de ventre, diarréia, dores de estômago, náuseas, vômitos, dor de cabeça, boca seca, perda de apetite, cansaço, sonolência, tonturas, pressão baixa, movimentos involuntários, alucinações, confusão, visão turva.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento, comunique ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. 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.

5. O USO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS

- Evite bebidas alcóolicas durante o tratamento (principalmente com a bromocriptina), pois reações desagradáveis podem ocorrer.

6. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Quando estiver sentado ou deitado, procure não levantar rapidamente para evitar tonturas.
- A retirada do medicamento do organismo deve ser feita de maneira gradual, sob orientação médica. Por isso, **não pare de tomar o medicamento sem o conhecimento de seu médico**.
- Sua urina pode ficar escura devido ao uso do medicamento.
- Evite dirigir ou operar máquinas que necessitem de atenção pelo menos no início do tratamento até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida, pois o medicamento pode trazer tonturas e sonolência,.
- Em caso de gravidez, comunique o fato imediatamente ao médico.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
  - exames de laboratório: ALT e AST (somente para tolcapone)

    Periodicidade:
    no primeiro ano de tratamento: a cada 2 semanas
    no primeiro semestre do segundo ano: a cada mês
    após este período: a cada 2 meses

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Termo de Consentimento Informado

Levodopa/Carbidopa, Levodopa/Benserazida, Bromocriptina, Pergolida, Pramipexol, Cabergolina, Amantadina, Biperideno, Triexifenidil, Selegilina, Entacapone e Tolcapone

Eu,_____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos adversos, relacionados ao uso dos medicamentos **levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, bromocriptina, pergolida, pramipexol, cabergolina, amantadina, biperideno, triexifenidil, selegilina, entacapone, tolcapone** no tratamento da **doença de Parkinson**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas motores;
- diminuição do risco de ocorrência de complicações motoras;
- diminuição do tremor, da lentidão dos movimentos voluntários, da rigidez e da produção excessiva de saliva, além da melhora da marcha e da fala.

Fui, também, claramente informado(a) a respeito dos seguintes potenciais efeitos adversos, contra-indicações e riscos :

Medicamentos classificados na gestação como:

- categoria **B** (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): bromocriptina, cabergolina, pergolida
- categoria **C** (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): amantadina, biperideno, entacapone, levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida, pramipexol, selegilina, triexifenidil, tolcapone.

- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou componentes da formulação;
- efeitos adversos que podem ocorrer, de acordo com os diferentes medicamentos, são:

☐ **Amantadina:** náuseas, perda de apetite, tontura, insônia, nervosismo, agitação, dificuldade de concentração, dores de cabeça, perda de memória, alteração da concentração, depressão, pesadelos, risco de suicídio, constipação, boca seca, diarréia, 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, insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão ortostática, *livedo reticularis*. Efeitos adversos mais raros incluem euforia, diminuição do apetite sexual, vômitos e cansaço;

☐ **Biperideno e Triexifenidil:** reações alérgicas na pele, confusão, aumento da pressão intraocular, visão borrada, constipação, dificuldade ou dor para urinar, boca seca, sensibilidade aumentada dos olhos à luz , náuseas, vômitos. Reações menos freqüentes ou raras incluem falsa sensação de bem-estar, dor de cabeça, perda de memória, nervosismo, cansaço, hipotensão ortostática, dor de estômago, inflamação da boca ou língua, dificuldade para dormir;

☐ **Bromocriptina:** podem ocorrer 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 de pés, perda de cabelo, psicose, alucinação, insônia, pesadelos, aumento dos movimentos do corpo, fibrose pleuropulmonar e peritoneal.

☐ **Cabergolina:** dores de cabeça, tonturas, náuseas, fraqueza, cansaço, desmaios, sintomas gripais, mal estar, inchaço nos olhos e pernas, calorões, pressão baixa, palpitação, vertigem, depressão, sonolência, ansiedade, insônia, dificuldade de concentração, nervosismo, acne, coceiras, dor no peito, distúrbios na menstruação, prisão de ventre, dores abdominais, azia, dor de estômago, vômitos, boca seca, diarréia, gases, irritação na garganta, dor de dente, perda de apetite, dores no corpo, alteração da visão;
☐ **Entacapone:** alucinações, aumento dos movimentos do corpo, infecções, febre, tosse, dor ou dificuldade para urinar, cansaço, fadiga, dor abdominal, diarréia, constipação, náusea, agitação, nervosismo, ansiedade, respiração curta, boca seca, azia, gases, vômito, sonolência, descoloração da urina, púrpura. Efeitos adversos mais raros incluem confusão, fibrose pulmonar e rabdomiólise;
☐ **Levodopa/Carbidopa e Levodopa/Benserazida:** cansaço, fraqueza, movimentos do corpo não usuais, aumento do tremor das mãos, alucinações, insônia, náuseas, esquecimento, confusão, visão dupla, dificuldade para engolir, azia, febre, aumento da frequência urinária, dor muscular ou nas juntas, reações paranóides como medo e desconfiança, constipação, secura na boca, gosto amargo, soluços, sonhos anormais, perda de apetite, perda de peso, diminuição do apetite sexual, rinite, reações alérgicas de pele, vermelhidão da face, aumento da quantidade de suor, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue. Efeitos adversos raros incluem dificuldade para respirar, inchaço das pernas e braços, incontinência urinária e câncer de pele;
☐ **Pramipexol:** cansaço, fraqueza, movimentos do corpo não usuais, alucinações, insônia, náusea, vômito, esquecimento, confusão, hipotensão ortostática, visão dupla, dificuldade para engolir, febre, aumento da frequência urinária, dor muscular ou nas juntas, reações paranóides 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 freqüentes incluem dificuldade para respirar, inchaço das pernas e braços e incontinência urinária;
☐ **Pergolida:** cansaço, fraqueza, anemia, ansiedade, confusão, alucinação, movimentos não controlados do corpo, alucinações, dificuldade para dormir, infecções do trato urinário, visão dupla, aumento da pressão arterial, dores de cabeça, inchaço de mãos e pernas, azia, constipação, tontura, sintomas gripais, diarréia, secura na boca, vômitos, perda de apetite. Efeitos mais raros são infarto do miocárdio, aumento do suor, náuseas, vômitos, nervosismo, respiração curta, síndrome neuroléptica maligna (dificuldade para respirar, taquicardia, febre alta, pressão arterial irregular, perda do controle de urinar), fibrose pleuropulmonar e peritoneal;
☐ **Selegilina:** aumento dos movimentos não usuais do corpo, dor no peito, batimentos cardíacos irregulares, diminuição dos batimentos cardíacos, dificuldade para respirar, inchaço, alucinações, desorientação, agitação, nervosismo, ansiedade, dores de cabeça, aumento da pressão arterial, hipotensão ortostática, constipação, diarréia, dificuldade ou dor para urinar, sangramento gastrointestinal, fezes escurecidas, dor severa no estômago, alteração de comportamento, irritabilidade, perda de apetite, perda de peso, reações alérgicas de pele, cansaço e fraqueza não usuais, 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, cãibras, formigamentos, aumento da sensibilidade à luz.
☐ **Tolcapone:** dor abdominal, perda de apetite, diarréia, 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 articulações, diminuição da pressão arterial, irritabilidade, elevação das transaminases hepáticas, olhos e peles amarelados, dificuldade de pensamento ou concentração, cãibras, formigamentos, coceiras, infecções do trato urinário, síndrome neuro-



léptica maligna (dificuldade para respirar, taquicardia, febre alta, pressão arterial irregular, perda do controle de urinar);

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de medicamentos.

Estou da mesma forma ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses.

Em caso de aparecimento de algum sintoma que indique uma reação adversa, devo comunicar ao médico ou farmacêutico do SUS.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- ☐ Amantadina
- ☐ Biperideno
- ☐ Bromocriptina
- ☐ Cabergolina
- ☐ Entacapone
- ☐ Levodopa/Benserazida
- ☐ Pergolida
- ☐ Pramipexol
- ☐ Selegilina
- ☐ Tolcapone
- ☐ Triexifenidil

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Wilson

Penicilamina, Trientina, Acetato de Zinco

Portaria SAS/MS nº 844, de 31 de outubro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética que produz um defeito no metabolismo do cobre[1]. Foi descrita pela primeira vez por Kinnear Wilson[2] em 1912. Caracteriza-se por ter uma herança autossômica recessiva, sendo o gene envolvido o ATP7B, situado no braço longo do cromossoma 13. Aproximadamente 1 em 30.000 indivíduos são homozigotos para essa doença, sendo que os heterozigotos não a desenvolvem e não precisam ser tratados. O gene ATP7B está contido em uma área do DNA de aproximadamente 80 kb, contém 22 éxons transcritos em um RNA mensageiro de aproximadamente 7,8 kb que tem alta expressão no fígado. Diversos tipos de mutações nesse gene podem causar a DW[1].

A absorção de cobre proveniente da dieta excede as quantidades diárias necessárias. Sua excreção pelos hepatócitos na bile é essencial para a manutenção da homeostase deste metal[3]. Aparentemente o produto do gene ATP7B está presente no aparato de Golgi e é fundamental para o transporte do cobre através das membranas das organelas intracelulares. A ausência ou função diminuída do ATP7B reduz a excreção hepática de cobre e causa o acúmulo deste metal na DW[1].

A ceruloplasmina é uma glicoproteína sintetizada no fígado que contém 6 átomos de cobre por molécula. O defeito no transporte intra-celular de cobre leva a uma diminuição na incorporação de cobre na ceruloplasmina. Acredita-se que a ausência de cobre na ceruloplasmina deixe a molécula menos estável, sendo o motivo pelo qual o nível circulante de ceruloplasmina nos pacientes com doença de Wilson está diminuído[1].

Quando a capacidade de acúmulo de cobre no fígado é excedida ou quando há dano hepatocelular, há a liberação de cobre na circulação e o nível de cobre sérico não ligado à ceruloplasmina torna-se elevado. O cobre circulante deposita-se em tecidos extra-hepáticos, e um dos principais locais para a sua deposição é o cérebro, causando dano neuronal e sendo responsável pelas manifestações neurológicas e psiquiátricas da DW[1].

As manifestações clínicas da DW devem-se, principalmente, ao acometimento hepático e do sistema nervoso central[1], sendo extremamente variáveis[3]. Sem tratamento, a doença evolui para insuficiência hepática, doença neuropsiquiátrica, falência hepática e morte. As manifestações hepáticas podem variar de um quadro assintomático até casos com cirrose descompensada. Alguns indivíduos podem se apresentar com hepatite fulminante[3]. As manifestações clínicas do sistema nervoso central podem, em alguns casos, ser a forma de apresentação da doença. Os sinais e sintomas mais freqüentes são anormalidades motoras similares às da doença de Parkinson, incluindo distonia, hipertonia, rigidez, tremores e disartria. Em até 20% dos casos, os pacientes podem ter sintomas exclusivamente psiquiátricos, sendo estes muito variáveis e incluindo depressão, fobias, comportamento compulsivo, agressivo ou anti-social[3]. A DW também pode causar dano renal (nefrocalcinose, hematúria, aminoacidúria), hemólise, hipoparatireoidismo, artrite, artralgias, osteoartrose, cardiomiopatia e arritmias.



Equipe Técnica: Guilherme Becker Sander, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Angelo Alves de Mattos
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

A DW deve ser especialmente considerada em pacientes jovens com sintomas extrapiramidais, em pacientes com doença psiquiátrica atípica e naqueles com hemólise inexplicada ou manifestações de doença hepática sem outra causa aparente[1]. O diagnóstico é feito pela soma dos achados clínicos e laboratoriais. São indicativos da doença, além dos sinais e sintomas expostos acima, a presença de anéis de Kayser-Fleisher na córnea, ceruloplasmina sérica baixa, concentração hepática de cobre elevada e excreção urinária de cobre elevada[1,4].

As opções para o tratamento são farmacológicas e o transplante hepático. Também se deve seguir dieta com baixa quantidade de cobre, principalmente nas fases iniciais da doença. Os alimentos com quantidade mais elevada de cobre são os frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado, cogumelos e soja[3]. Contudo, a dieta isoladamente nunca é suficiente para o tratamento.

O transplante deve ser reservado para pacientes com doença hepática terminal ou fulminante[1,3].

O tratamento farmacológico é baseado em quelantes e sais de zinco[5]. Os quelantes são a penicilamina[6], a trientina[7,8] e o tetratiomolibdato, que agem removendo e detoxificando o cobre intra e extracelular, sendo que a maior experiência de uso é com a penicilamina. O tetratiomolibdato ainda não foi incorporado à prática clínica. Os sais de zinco agem diminuindo a absorção intestinal de cobre[9].

Normalmente o tratamento é iniciado com os quelantes que são usados, associados ou não aos sais de zinco, na remoção do excesso de cobre depositado. Alguns autores recomendam que, após a remoção pelos quelantes do excesso de cobre depositado, os sais de zinco poderiam ser utilizados em monoterapia para prevenir o reacúmulo de cobre[1]. Contudo essa conduta não é uniforme, pois existem relatos na literatura de casos de piora neurológica e também de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento causadas pela interrupção dos quelantes.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

E83.0 Distúrbios do Metabolismo do Cobre

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes enquadrados em um dos seguintes casos:

a) presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios: (1) Presença de anéis de Kayser-Fleischer em exame de lâmpada de fenda realizado por oftalmologista; (2) concentração sérica de ceruloplasmina reduzida; (3) cobre sérico livre acima de 25 μg/dl (calculado da seguinte forma: cobre sérico total - (ceruloplasmina em mg/dl x 3,15));
b) cobre urinário basal de 24 h acima de 100 μg associado a ceruloplasmina reduzida;
c) concentração hepática de cobre acima de 250 μg por grama de tecido hepático seco.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos pacientes que:

a) tiverem contra-indicação ao uso das medicações propostas neste Protocolo;
b) não concordarem com os termos do Consentimento Informado.

5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

5.1. Pacientes gestantes

A penicilamina foi teratogênica em ratas quando usada em doses seis vezes superiores às maiores doses recomendadas para uso humano, enquanto a trientina foi teratogênica em ratas com doses similares às usadas em humanos. O emprego de quelantes em mulheres gestantes deve contemplar a relação risco-benefício, pois a parada do tratamento durante a gestação pode ter efeitos deletérios na saúde materna[10]. Caso se opte pelo seu uso, as doses não devem ir além de 1g por dia, sugerindo-se não ultrapassar a dose de 500 mg/dia durante o segundo trimestre e os dois primeiros meses do terceiro trimestre[1]. Deve-se utilizar 250 mg/dia nas últimas seis semanas de gestação, sendo que nos casos em que o parto foi cesáreo deve-se manter esta dose até a cicatrização da ferida operatória[1]. Mulheres em uso de penicilamina não devem amamentar[10]. Não se sabe se a trientina é excretada no leite materno, recomendando-se cautela na administração deste medicamento para mulheres durante a amamentação.

Por causa dos efeitos teratogênicos dos quelantes, alguns autores[11] têm sugerido o uso de zinco durante a gestação, sendo que outros sugerem a manutenção dos quelantes nas doses preconizadas acima

pelo risco do desencadeamento de anemia hemolítica ou de insuficiência hepática aguda com a interrupção do tratamento[12].

6. TRATAMENTO

6.1. Fármacos

6.1.1. Primeira linha

A penicilamina é considerada o quelante de primeira escolha para a DW[1,3,10]. Até 30% dos pacientes desenvolvem efeito adverso sério com o uso desse medicamento, o que requer a sua substituição por um quelante alternativo. As manifestações neurológicas de alguns pacientes tendem piorar após o início da penicilamina devido à realocação dos depósitos de cobre, podendo haver recuperação dessa piora inicial com o uso continuado[3,13].

6.1.2. Segunda linha

A trientina é considerada o agente de escolha para ser usado por pacientes que não tolerarem o uso de penicilamina[3,10]. Esse medicamento parece ter uma ação quelante menor do que a penicilamina, mas tem um menor número de efeitos adversos[3]. Seu uso continuado pode causar anemia ferropriva, pela ação quelante sobre o ferro da dieta.

6.1.3. Terceira linha

O acetato de zinco tem sido utilizado como terapia de manutenção para evitar o reacúmulo de cobre em pacientes que já responderam à penicilamina ou para potencializar os quelantes em casos sem adequada resposta ao tratamento, principalmente neuropsiquiátricos. Também pode ser uma opção para pacientes intolerantes tanto à penicilamina quanto à trientina ou nos diagnosticados por rastreamento e que nunca tiveram sinais e sintomas da doença.

Observação: Não existe apresentação comercial disponível do medicamento acetato de zinco; ele pode ser produzido em farmácias de manipulação.

6.2. Esquemas de Administração

6.2.1. Penicilamina

Inicia-se com 250 mg/dia, aumentando-se a dose em 250 mg/dia semanalmente[10] até se atingir 1.000 a 1.500 mg/dia divididas em 3 a 4 doses diárias[3].

A penicilamina deve ser sempre administrada em jejum (uma hora antes ou duas horas depois das refeições).

A dose pediátrica é de 20 mg/kg/dia igualmente fracionados.

Recomenda-se a utilização simultânea de piridoxina 25 mg por dia a fim de evitar a deficiência dessa vitamina.

6.2.2. Trientina

Inicia-se com 500-750 mg por dia para crianças e 750-1000 mg para adultos divididos em 3 a 4 doses diárias (250 mg de 6 em 6 h ou de 8 em 8 h)[1.]

O medicamento deve ser sempre tomado em jejum (uma hora antes ou duas horas depois das refeições), sendo que a cápsula não pode ser partida, aberta ou mastigada, mas tomada inteira.

As doses máximas permitidas são de 1.500 mg por dia para crianças e de 2.000 mg por dia para adultos[10]. O medicamento deve sempre ser mantido sobre refrigeração.

6.2.3. Acetato de zinco

Iniciar com 50 mg de zinco elementar de 8 em 8 h. Preferencialmente deve ser usado pelo menos uma hora antes ou uma hora depois das refeições, o que pode, por vezes, ocasionar sintomas dispépticos. Nesses casos, sugere-se que a dose de zinco seja tomada junto às refeições, mas devendo-se titular a necessidade de aumento de dose através da medida do cobre sérico livre[3].

6.3. Tempo e Critérios de Interrupção do Tratamento

O tratamento da DW deve ser contínuo e ininterrupto. O principal fator do qual dependerá o sucesso do tratamento é a adesão adequada do paciente ao esquema farmacológico proposto[1]. Alguns desenvolvem uma reação febril, com rash cutâneo e proteinúria, nos primeiros 7 a 10 dias de tratamento com penicilamina, sendo indicada sua interrupção. Embora seja possível a retomada do tratamento com penicilamina, usando-se doses menores associadas a corticóide, a troca para trientina parece ser mais segura[3]. Ao longo do tratamento com penicilamina também podem ocorrer proteinúria, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótica, síndrome de Goodpasture, síndrome miastênica, síndrome semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico e reações alérgicas com febre, artralgias e linfadenopatia generalizada. Em todas essas situações a penicilamina deve ser substituída por um dos medicamentos alternativos propostos[3].

Os pacientes que após o início de quelantes estiverem com cobre urinário de 24 h abaixo de 500 μg associado a um cobre livre sérico abaixo de 10 μg/dl, podem ter a dose de quelante reduzida ou substituída por doses de manutenção de acetato de zinco, sendo mantida a monitorização com cobre sérico livre para certificação da adesão à prescrição do medicamento e da dieta. Com a interrupção dos quelantes, pode haver piora neurológica e descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento.

7. MONITORIZAÇÃO

O benefício do tratamento pode ser monitorado através da melhora dos sinais e sintomas clínicos e da adequada excreção de cobre urinário e redução no cobre sérico livre (não ligado à ceruloplasmina)[1].

A dosagem do cobre urinário de 24 horas dever ser avaliada ao final do primeiro mês, esperando-se encontrar valores superiores a 2.000 μg por dia para se considerar uma excreção urinária de cobre adequada. Este valor começa a diminuir em aproximadamente 3 meses de uso do medicamento, após os quais a medida do cobre sérico livre passa a ser a principal medida da adesão ao tratamento. Espera-se que, com o uso adequado da medicação, o cobre sérico livre fique abaixo de 10 μg/dl[10]. Após o correto ajuste da dose, a monitorização através do cobre sérico livre deve ser feita a cada 6 a 12 meses.

Não há indicação de repetição de biópsia hepática para monitorização do tratamento[1].

Devido aos potenciais efeitos adversos hematológicos e renais sérios envolvendo o uso de penicilamina, recomendam-se exame qualitativo de urina e hemograma completo com plaquetas a cada duas semanas nos primeiros seis meses de tratamento e, após, mensalmente[10]. Testes de função hepática devem ser realizados a cada seis meses enquanto o paciente estiver em uso do medicamento.

8. BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios esperados com o tratamento da DW são aumento da expectativa de vida e diminuição da sintomatologia com melhora na qualidade de vida.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schilsky ML, Tavill AS. Wilson´s Disease. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC. Schiff´s Disease of the Liver. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998. pp. 1091-1106.
2. Wilson SAK. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. Brain 1912;34:295.
3. Cox DW, Roberts EA. Wilson´s Disease. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Sleisenger & Fordtrans´s Gastrointestinal and Liver Disease. 6ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company;1998. pp.1104-12.
4. Martins Costa C, Baldwin D, Portmann B, Lolin Y, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Value of urinary copper excretion after penicillamine challenge in the diagnosis of Wilson´s disease. Hepatology 1992;15:609-15.
5. Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. Ann Pharmacother 1998;32:78-87
6. Czlonkowska A, Gajda J, Rodo M. Effects of long-term treatment in Wilson's disease with D-penicillamine and zinc sulphate. J Neurol 1996;243:269-73.
7. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. Lancet 1982;1:643-7.
8. Dubois RS, Rodgerson DO, Hambidge KM. Treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine hydrochloride (Trientine). J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;10:77-81

9. Sturniolo GC, Mestriner C, Irato P, Albergoni V, Longo G, D'Inca R. Zinc therapy increases duodenal concentrations of metallothionein and iron in Wilson's disease patients. Am J Gastroenterol 1999;94:334-8.
10. PDR – Physician´s Desk Reference. 55ª ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co.,2001. pp1909-12.
11. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Johnson VD, Fink JK, Kluin KJ, et al. Treatment of Wilson´s disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy. Hepatology 2000;31:364.
12. Sternlieb I. Wilson´s disease and pregnancy [editorial]. Hepatology 2000;31:531.
13. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurological symptoms in patients with Wilson´s disease with initial penicilamina therapy. Arch Neurol 1987;44:490.



Ficha Farmacoterapêutica
Doença de Wilson - Penicilamina e Trientina

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1.Que medicamentos utilizou para o tratamento da doença de Wilson?

_____

2.2. É gestante?
☐ não
☐ sim ➔ Orientar sobre a relação risco-benefício da teratogenicidade e verificar o ajuste de posologia

2.3. Possui prescrição de penicilamina?
☐ não
☐ sim ➔ Orientar sobre a recomendação da utilização simultânea de piridoxina 25 mg para evitar a deficiência desta vitamina

2.4. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____
_____
_____

2.5. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.6. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? ☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames iniciais	Dosagem
Data	
Concentração sérica de ceruloplasmina	
Cobre sérico livre	
Cobre urinário basal de 24h	
Concentração hepática de cobre	

Dosagem de Cobre (nos 3 primeiros meses cobre urinário de 24 horas, após cobre sérico livre)

	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês	12° mês
Data							
Dosagem							

Penicilamina

Exames	Inicial	1°mês		2° mês		3° mês		4° mês		5° mês	
Data											
Hemoglobina											
VCM											
Leucócitos											
Neutrófilos											
Linfócitos											
Plaquetas											
EQU	XXXX										
ALT	XXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX	
AST	XXXX	XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX		XXXXXXXXXX	

Exames	6° mês		7° mês	8°mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data								
Hemoglobina								
VCM								
Leucócitos								
Neutrófilos								
Linfócitos								
Plaquetas								
EQU								
ALT			XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	
AST			XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	XXXXX	

3.1. Apresentou valores inalterados após 3 meses de tratamento?
☐ não ➔ Dispensar
☐ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
☐ não ➔ Dispensar
☐ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

3.3. Apresentou reações adversas que levaram à interrupção do tratamento com penicilamina?
☐ não ➔ Dispensar
☐ sim ➔ Quais?_____

Reações adversas

Penicilamina: 1) dor de cabeça, 2) dores articulares, 3) febre, 4) coceiras, 5) erupções cutâneas, 6) dor de garganta, 7) dores abdominais, 8) náuseas, 9) vômitos, 10) perda de apetite, 11) diarréia, 12) falta de ar, 13) cansaço, 14) sangramentos, 15) dificuldade para falar, mastigar e engolir

Trientina: 1) cansaço, 2) fraqueza, 3) azia, 4) dor no estômago, 5) alterações na pele, 6) câibras, 7) dores musculares

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.4. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

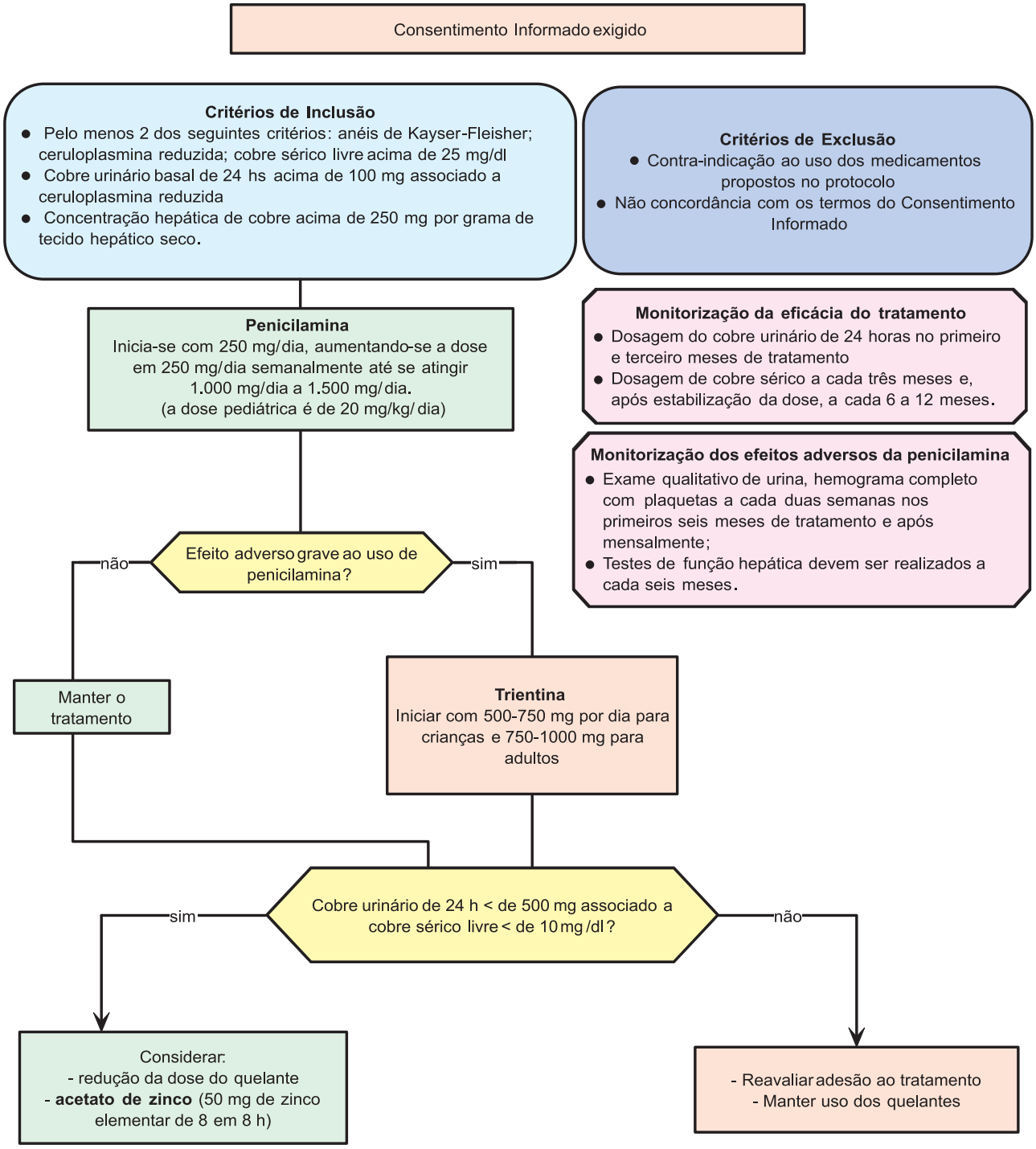
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

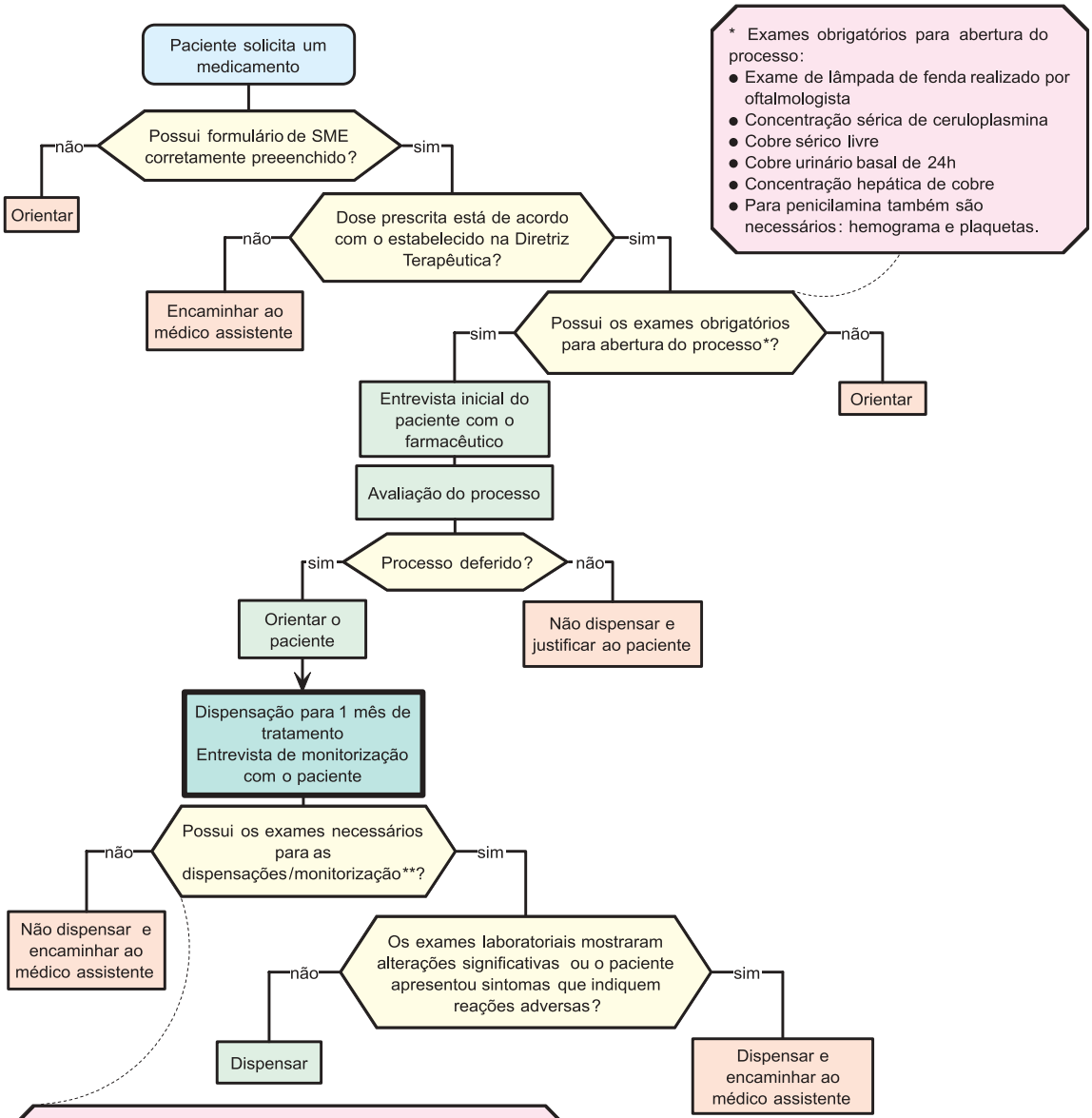


Fluxograma de Tratamento da Doença de Wilson
Penicilamina, Trientina e Acetato de Zinco



Fluxograma de Dispensação de Penicilamina e Trientina
Doença de Wilson

Obs.: O acetato de zinco (medicamento manipulado) que consta na Diretriz Terapêutica não será distribuído pelo SUS.



** Exames necessários para as dispensações/monitorização do tratamento:
- Dosagem de cobre urinário de 24h.
  Periodicidade : no primeiro e terceiro meses.
- Dosagem de cobre sérico livre.
  Periodicidade : após os 3 meses iniciais de tratamento até o correto ajuste de dose. Após ajuste, monitorização deve ser feita a cada 6 a 12 meses.
- Para penicilamina também são necessários:
- EQU, hemograma e plaquetas.
  Periodicidade : a cada 2 semanas nos 6 primeiros meses e após mensalmente.
- ALT e AST.
  Periodicidade : a cada 6 meses.

Guia de Orientação ao Paciente
☐ Penicilamina ☐ Trientina

ESTE É UM GUIA SOBRE OS MEDICAMENTOS QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

OS MEDICAMENTOS PODEM SER UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA **DOENÇA DE WILSON**, UMA DOENÇA CARACTERIZADA PELO AUMENTO EXCESSIVO DE COBRE NO ORGANISMO.

1. SOBRE OS MEDICAMENTOS

- Guarde os comprimidos ou cápsulas de penicilamina protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Guarde as cápsulas de trientina na geladeira, sem congelar.
- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha fora do alcance das crianças.

2. NA HORA DE TOMAR OS MEDICAMENTOS

- Os medicamentos devem ser tomados de estômago vazio, 1h antes ou 2h após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**
- Os medicamentos em forma de cápsula devem ser tomados inteiros, sem serem abertos, partidos ou mastigados.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que ocorram algumas reações desagradáveis.

- ☐ Penicilamina: podem aparecer dores abdominais, dores de cabeça, reações alérgicas na pele, náuseas, vômitos, diarréia , falta de ar, cansaço, fraqueza entre outros.
- ☐ Trientina: podem aparecer dores no estômago, náuseas, vômitos, azia, reações alérgicas.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento; comunique-se com seu médico imediatamente.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do seu médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso a sua saúde.

5. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o efeito que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou modificar o tratamento.

6. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Procure não comer alimentos que contenham quantidades mais elevadas de cobre, como frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado e derivados da soja.
- **Penicilamina:** pode causar problemas graves no feto, podendo nascer um bebê com defeitos físicos e mentais. Por isso, em caso de gravidez durante o tratamento com este medicamento, comunique ao médico imediatamente.
- **Trientina:** deve-se ter cuidado para não encostar a medicação na pele devido ao risco de causar

alergias. Se isso acontecer, o local deve ser lavado com água abundante. Durante o primeiro mês de tratamento, é aconselhável que sejam realizadas medidas de temperatura à noite. Em caso de alergias de pele ou febre, o médico deve ser avisado.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade;
  - exames necessários para as dispensações:
    - dosagem de cobre urinário de 24h, dosagem de cobre sérico livre;
    - para penicilamina também são necessários: EQU, hemograma, plaquetas, ALT, AST.
- O farmacêutico irá lhe indicar a periodicidade dos exames laboratoriais para serem encaminhados a cada dispensação.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR
A TRIENTINA DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA

Termo de Consentimento Informado
Penicilamina e Trientina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos **penicilamina, trientina e acetato de zinco** para o tratamento da **doença de Wilson.**

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade de submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- aumento da sobrevida;
- diminuição dos sintomas da doença.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- Penicilamina: classificado na gestação como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos).
- Trientina: classificado na gestação como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos)
- amamentação: não foi demonstrado que a penicilamina e a trientina passem para o leite materno, entretanto não são recomendadas durante a lactação.
- as principais reações adversas dos medicamentos são:

  ☐ **Penicilamina:** reações alérgicas (febre, dor articular, erupções cutâneas, coceira) aumento de gânglios, pênfigo vulgar ou foliáceo, dermatite exfoliativa, necrólise epidérmica tóxica (descamação, vermelhidão, hipersensibilidade, queimação da pele e febre, dor de garganta e vermelhidão ocular), neurite óptica (dor ocular, visão borrada), estomatite (ulcerações ou manchas brancas nos lábios e boca), redução das células brancas do sangue (dor de garganta com febre com ou sem calafrios), anemia aplásica (falta de ar, aperto no peito, cansaço, sangramentos de pele e mucosas, manchas brancas na boca e lábios), glomerulopatia (urina com sangue, inchaço da face, pés e pernas, aumento de peso), anemia hemolítica, leucopenia (redução das defesas naturais do organismo e aumento da suscetibilidade a infecções), trombocitopenia (podendo se manifestar por sangramentos anormais com hematomas de pele e gengivorragia, fezes pretas – cor de piche – urina com sangue), bronquiolite (tosse, chiado no peito, falta de ar), síndrome de Goodpasture (falta de ar, escarro com sangue, cansaço anormal e fraqueza), icterícia colestática (urina escura, prurido no corpo, fezes esbranquiçadas, pele e escleras amareladas), síndrome miastênica (dificuldade para respirar, falar, mastigar e engolir, visão dupla e fraqueza muscular), pancreatite, zumbido e síndrome mimetizando o lúpus (erupções cutâneas, bolhas, dor torácica, dores articulares), diarréia, náuseas e vômitos, falta de apetite, dor abdominal;

  ☐ **Trientina:** deficiência de ferro, lúpus eritematoso sistêmico, anemia, reações alérgicas, cansaço, fraqueza, lesões musculares, azia, dor no estômago, alterações na pele, cãimbras, espasmos musculares, distonia, miastenia grave;
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço de livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

☐ Penicilamina
☐ Trientina

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença Falciforme

Hidroxiuréia

Portaria SAS/MS nº 872, de 06 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A doença falciforme é uma das mais freqüentes doenças genéticas no Brasil[1]. Caracteriza-se pela presença predominante de hemoglobina S que tem a propriedade de formar polímeros quando desoxigenada. O indivíduo pode ser homozigoto (SS) ou heterozigoto (AS) para a presença de hemoglobina S. O termo anemia falciforme é reservado para a forma de doença que ocorre nos homozigotos (SS). Os indivíduos heterozigotos (AS) são assintomáticos. Além disso, o gene da hemoglobina S pode combinar-se com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C e betatalassemia, entre outros, gerando combinações que também são patológicas em conjunto, são denominadas doenças falciformes[2].

As doenças falciformes (SS, SC, Sb) têm alta morbidade e mortalidade precoce[3]. Em um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos, os pacientes com anemia falciforme homozigotos para hemoglobina S tinham média de idade, ao falecerem, de 42 e 48 anos para homens e mulheres respectivamente[4]. A maioria dos eventos fatais ocorre durante exacerbações ou complicações agudas, como síndrome torácica aguda ou acidente vascular encefálico, e não por complicações crônicas. Há correlação entre o número de episódios agudos (como síndrome torácica aguda, acidente vascular encefálico, priapismo, episódios álgicos recorrentes) com menor sobrevida.

As síndromes eritrofalcêmicas levam à injúria tecidual sistêmica por isquemia e necrose tissular, ocorrendo lesão progressiva de múltiplos órgãos, como cérebro, coração, fígado, rins, pele, olhos, esqueleto e pulmões. Além disso, a imunossupressão tem importante impacto na morbimortalidade[5].

Concentrações elevadas de hemoglobina fetal (HbF) podem diminuir a gravidade da doença por inibir a polimerização da hemoglobina S. A hidroxiuréia é capaz de aumentar as concentrações de HbF e produzir melhora do curso clínico[6]. O mecanismo de ação da hidroxiuréia não é plenamente conhecido. Sabe-se que eleva os níveis de hemoglobina F nos eritrócitos, diminui o número de neutrófilos, aumenta a capacidade de deformação das células falciformes e altera a adesividade das hemácias ao endotélio[6-9].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- D 56.1 Talassemia beta
- D 56.8 Outras talassemias
- D 57.0 Anemia falcifome com crise
- D 57.1 Anemia falciforme sem crise
- D 57.2 Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

Equipe Técnica: Sandro Cadaval Gonçalves, Paulo D. Picon, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultora: Lúcia Mariano da Rocha Silla
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com todos os critérios abaixo:

a) diagnóstico laboratorial de doença falciforme (HbSS), Sß-talassemia (HbSß), HbSC ou HbSD, por eletroforese de hemoglobina;

b) idade superior a 18 anos. Se idade entre 4 e 18 anos, considerar a relação risco-benefício (ver situações especiais no item 5);

c) capacidade de comparecer às revisões periódicas e de submeter-se a exames laboratoriais a cada duas semanas;

d) teste de gravidez (ß-HCG sérico) negativo para mulheres sexualmente ativas;

e) pelo menos uma das seguintes complicações nos últimos 12 meses:

- 3 ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico;
- 1 crise torácica aguda recidivante (definida como dor torácica aguda com infiltrado pulmonar novo, febre de 38,5 °C ou mais, taquipnéia, sibilos pulmonares ou tosse)[10];
- 1 ou mais acidentes vasculares encefálicos ou ataques isquêmicos transitórios mesmo que em programas de transfusão de substituição;
- 1 episódio de priapismo grave pós-puberal ou priapismo recorrente;
- anemia grave e persistente (Hb < 6,0 g/dl em três dosagens no período de 3 meses).

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos os pacientes que apresentarem:

a) hipersensibilidade à hidroxiuréia;

b) qualquer das evidências de disfunção medular:

- contagem de leucócitos inferior a 2.500/mm^3
- neutrófilos < 2.000/mm^3
- plaquetas < 100.000/mm^3
- nível de hemoglobina < 4,5 g/dl
- contagem de reticulócitos < 80.000/mm^3 (quando hemoglobina < 9 g/dl)

c) gestação (não há estudos adequados em humanos e há evidência de teratogênese em animais);

d) infecção pelo HIV.

5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

Devido aos possíveis efeitos adversos do medicamento, a relação entre o risco e o benefício deve ser cuidadosamente avaliada nos seguintes casos:

- idade inferior a 18 anos: a eficácia e a segurança da hidroxiuréia em criança ainda não estão bem estabelecidas[11-13]. Uso do medicamento deve ser feito após a informação e autorização dos pais;
- amamentação: sabe-se que o medicamanto é excretado pelo leite. Não há estudos suficientes para determinar seus efeitos sobre o lactente. Seu uso deve ser evitado durante a amamentação ou esta ser descontinuada;
- uricosúria: o uso de hidroxiuréia pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Em pacientes com níveis basais acima do limite normal, os valores devem ser monitorados mensalmente;
- insuficiência renal: poucos estudos avaliaram seu uso em pacientes com insuficiência renal[6];
- insuficiência hepática: não há dados para orientação do ajuste de dose nessa situação;
- interações medicamentosas: não há estudos adequados sobre interações. Portanto, o uso concomitante de outros fármacos, principalmente os que também possam produzir depressão da medula óssea, deve ser atenciosamente monitorizado.

6. TRATAMENTO

6.1. Fármaco

A hidroxiuréia encontra-se disponível em cápsulas gel dura com 500 mg.

6.2. Esquema de administração

Dose inicial: a dose inicial é de 10 mg/kg/dia, em tomada única diária. Deve-se considerar o peso real ou ideal, o que for menor.

Ajuste de dose: a dose diária deve ser aumentada em 5 mg/kg /dia a cada 4 semanas até serem atingidos os efeitos desejáveis, sem a ocorrência de toxicidade hematológica (definida em tabela abaixo) ou outros efeitos adversos graves, como hepatotoxicidade (definida por aumento de duas vezes o valor referencial máximo das transaminases). A dose máxima não deve ultrapassar 35 mg/kg/dia.

Valores Hematimétricos:

Valores Aceitáveis	Valores Tóxicos
Neutrófilos > 2.500/mm^3	Neutrófilos < 2.000/mm^3
Plaquetas > 95.000/mm^3	Plaquetas < 80.000/mm^3
Hemoglobina > 5,3 g/dl	Hemoglobina < 4,5 g/dl
Reticulócitos > 95.000/mm^3 quando	Reticulócitos < 80.000/mm^3 quando
hemoglobina < 9 g/dl	hemoglobina < 9 g/dl

Valores intermediários entre os aceitáveis e tóxicos não alteram a dose.

Se qualquer valor preencher critério de toxicidade[14], o uso de hidroxiuréia deve ser interrompido até o retorno a níveis superiores aos aceitáveis. O tratamento é então reiniciado com dose de 2,5 mg/kg/dia abaixo da última empregada, seguindo a mesma escala de aumento progressivo a cada 4 semanas. Caso haja ocorrência de toxicidade duas vezes para a mesma dosagem, esta passa a ser considerada a dose máxima tolerada e não deverá mais ser utilizada.

Ajuste de dose em insuficiência renal: poucos estudos avaliaram seu uso em pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se o ajuste de dose conforme a depuração de creatinina:

- 10-50 ml/min: administrar 50% da dose;
- <10 ml/min: administrar 20% da dose.

Ajuste de dose em insuficiência hepática: não há dados para orientação do ajuste de dose nessa situação.

6.3. Duração do tratamento

O tratamento deve ser de pelo menos 2 anos ou mantido por tempo indeterminado de acordo com a evolução do paciente.

6.4. Benefícios esperados

- Diminuição da freqüência dos episódios de dor, que podem até mesmo desaparecer;
- Aumento da produção de hemoglobina F e aumento discreto da concentração total de hemoglobina;
- Diminuição dos episódios de síndrome torácica aguda;
- Diminuição do número de hospitalizações;
- Diminuição do número de transfusões sangüíneas.

7. MONITORIZAÇÃO

A resposta terapêutica esperada é aumento da hemoglobina F e diminuição da freqüência dos episódios dolorosos e da necessidade de hospitalizações e de transfusões.

- **Realizar antes de iniciar o tratamento:**
  - hemograma e contagem de plaquetas;
  - sorologias: hepatite B e C e HIV;
  - contagem de reticulócitos;
  - dosagem de hemoglobina F – eletroforese de hemoglobina;
  - determinação do tempo de protrombina (TP) e dosagem de transaminases (AST, ALT);
  - determinação do *clearance* de creatinina;
  - dosagem de uréia, sódio, potássio e ácido úrico;

- teste de gravidez em mulheres (ß-HCG sérico). Devem ser reiterados os riscos em caso de gravidez e as orientações para o uso de métodos contraceptivos durante o tratamento.

- **Realizar a cada 2 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 4 semanas**:
  - hemograma e contagem de plaquetas;
  - contagem de reticulócitos.

- **Dosar a cada 4 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 12 semanas**:
  - creatinina;
  - transaminases (AST, ALT).

- **Dosar a cada 8 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 24 semanas:**
  - hemoglobina F.

8. CUIDADOS E PRECAUÇÕES

Ácido fólico: o uso de hidroxiuréia produz macrocitose, dificultando o reconhecimento da deficiência de ácido fólico. Desta forma, é recomendado o emprego profilático concomitante de ácido fólico.

Interações farmacológicas: não há estudos adequados sobre interações. Portanto, o uso concomitante de outros fármacos com hidroxiuréia deve ser cuidadosamente monitorizado.

Vigiar o aparecimento de efeitos adversos:

- Neurológicos: letargia, cefaléia, tonturas, desorientação e alucinações (raras);
- Gastrintestinais: estomatite, anorexia, náuseas, vômitos, diarréia e constipação;
- Dermatológicos: erupções maculopapulares, eritema facial e periférico, ulceração da pele ou agravamento de úlcera já existente e alterações como dermatomiosite;
- Renais: elevação dos níveis séricos de uréia e creatinina;
- Outros: febre, calafrios, mal-estar, astenia.

9. CENTROS DE REFERÊNCIA

Conforme já definido na Portaria GM/MS nº 822, de 06 de junho de 2001, Serviços de Referência em Triagem Neonatal / Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III – onde se inclui a doença falciforme – são os responsáveis pela realização da triagem dos pacientes. O tratamento e o acompanhamento deverão ser realizados pelos Serviços de Referência ou Hemocentros que devem estar cadastrados na rede de atendimento.

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizada por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves AL. Estudo da mortalidade por anemia falciforme. IESUS 1996:45-7.
2. Chamone DAF, Gualandro SFM, Zago MA, Ferreira MFO, Nogueira, RBG. Grupo de Trabalho para a Elaboração do Programa Nacional de Anemia Falciforme - Ministério da Saúde – SAS -Coordenação de Sangue e Hemoderivados. Programa de anemia Falciforme. 1996.
3. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. N Engl J Med 2000;342:83-9.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg M H, et al. Mortality in sickle cell disease.Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994;330:1639-44.
5. Fester A, Tahriri P, Vermylen C, Sturbois G, Gorazza F, Fondu P, Devalck C, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. Blood 2001;97:3628-34.
6. Steinberg MH, Wood AJJ. Management of Sickle Cell Disease. N Eng J Med 1999;340:1021-30.
7. 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. N Engl J Med 1995;332:1317-22.
8. De Montalembert M, Belloy M, Bernaudin F, Gouraud F, Capdeville R, Mardini R, et al. Three-year follow-up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sickle cell disease. The French Study Group on Sickle Cell Disease. J Pediatr, Hematol, Oncol 1997; 19:313-8.

9. Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, Terrin ML, Charache S, Dover GJ. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea: Multicenter study of hydroxyurea. Blood 1997;89:1078-88.
10. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. N Eng J Med 2000;342:1855-65.
11. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of Hydroxyurea in Children With Sickle Cell Anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a Phase I/II Trial. Blood 1999;94:1550-4.
12. Hoppe C, Vichinsky E, Quirolo K, Van Warmerdam J, Allen K, Styles L. Use of hydroxyurea in children ages 2 to 5 years with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22:330-4.
13. Montalembert M, Begue P, Bernaudin F, Thuret I, Bachir D, Micheau M., et al. Preliminary report of a toxicity study of hydroxyurea in sickle cell disease. French Study Group on Sickle Cell Disease. Arch Dis Child 1999;81:437-9.
14. Drug Information for the Healthcare Professional - USP DI - Vol.I 21st ed. Englewood, CO: Thomson Health care – MICROMEDEX, 2001.



Ficha Farmacoterapêutica
Doença Falciforme - Hidroxiuréia

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico Responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Tipo de doença falciforme (coletar esta informação na SME):
- ☐ Talassemia beta
- ☐ Outras talassemias
- ☐ Anemia falcifome com crise
- ☐ Transtornos falciformes heterozigóticos duplos

2.2. Para mulheres sexualmente ativas:
Teste de gravidez (β-HCG):
- ☐ negativo
- ☐ positivo ➔ Orientar e não dispensar

Faz uso de métodos anticoncepcionais?
- ☐ sim ➔ Quais? _____
- ☐ não ➔ Não dispensar temporariamente e encaminhar ao atendimento ginecológico

2.3. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?
- ☐ gota ou uricosúria ➔ monitorizar níveis de ácido úrico mensalmente
- ☐ insuficiência renal ➔ ajuste de dose conforme depuração de cretinina (vide item 6.2 da Diretriz Clínica)
- ☐ HIV+ ➔ Critério de exclusão
- ☐ outras _____

2.5. Faz uso de outros medicamentos? Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Obs.: Não há estudos adequados sobre interações. Portanto, o uso concomitante de outros fármacos, principalmente os que também possam produzir depressão da medula óssea, deve ser atenciosamente monitorizado.

2.5. Possui prescrição de ácido fólico?
- ☐ sim
- ☐ não ➔ É recomendado uso concomitante profilático de ácido fólico. Orientar e encaminhar ao médico assistente.

2.6. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
- ☐ não
- ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4 mês	5° mês	6° mês
Data							
Hemoglobina							
Hemoglobina F							
VCM							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Reticulócitos							
ALT							
AST							
Creatinina							
Ácido úrico*							
Protrombina		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
Uréia		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
Sódio		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
Potássio		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX

Exames	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
Hemoglobina						
Hemoglobina F						
VCM						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						
Reticulócitos						
ALT						
AST						
Creatinina						
Ácido úrico*						

* O uso de hidroxiuréia pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Em pacientes com níveis basais acima do limite normal estes valores devem ser monitorados mensalmente.

3.1. Dose de manutenção foi alcançada (dose máxima: 35 mg/kg/dia)?
- ✓ não ➔ Periodicidade de solicitação de exames permanece a mesma.
- ✓ sim ➔ Espaçar solicitação de exames conforme estabelecido no fluxograma.

3.2. Apresentou exames laboratoriais fora dos valores hematimétricos aceitáveis (ver Diretriz Clínica)?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao Serviço de Referência. Se apresentar valores hematimétricos tóxicos, o tratamento deve ser temporariamente interrompido até o retorno a níveis superiores aceitáveis.

3.3. Apresentou sintomas ou exames laboratoriais que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

Reações adversas

1) tonturas, 2) náuseas, 3) vômitos, 4) diarréia, 5) prisão de ventre, 6) prurido, 7) eritema de mãos e face, 8) pele ressecada, 9) perda de peso, 10) perda de apetite, 11) alucinação, 12) dor de cabeça, 13) alteração da pigmentação da pele, 14) erupções na pele, 15) desmaios, 16) cansaço, 17) desorientação, 18) estomatite, 19) falta de ar, 20) febre, 21) calafrios, 22) mal-estar, 23) astenia, 24) outros.

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:



Fluxograma de Tratamento da Doença Falciforme
Hidroxiuréia

Critérios de Inclusão

- diagnóstico laboratorial de doença falciforme (HbSS), Sß-Talassemia (HbSß), HbSC ou HbSD, por eletroforese de hemoglobina
- idade >18 anos: se entre 4 e 18 anos, considerar a relação risco-benefício
- capacidade de comparecer às revisões periódicas e de se submeter a exames laboratoriais a cada duas semanas
- teste de gravidez (ß-HCG sérico) negativo
- pelo menos uma das seguintes complicações nos últimos 12 meses:
  - 3 ou mais episódios de crises vaso-oclusivas com necessidade de atendimento médico;
  - crise torácica aguda recidivante;
  - 1 ou mais acidentes vasculares encefálicos ou ataques isquêmicos transitórios;
  - 1 episódio de priapismo grave pós-puberal ou priapismo recorrente;
  - anemia grave e persistente (Hb < 6 g/dl em três dosagens no período de 3 meses).

Critérios de Exclusão

- Hipersensibilidade à hidroxiuréia
- Gestação
- Infecção pelo HIV
- Qualquer das evidências abaixo de disfunção medular:
  - leucócitos < 2.500/ mm^3
  - neutrófilos < 2.000/ mm^3
  - plaquetas <100.000/ mm^3
  - hemoglobina < 4,5 g/dl
  - reticulócitos < 80.000/ mm^3 (quando hemoglobina < 9 g/dl);

Avaliação por Centro de Referência

Realizar exames iniciais

Realizar/dosar antes de iniciar o tratamento:
- hemograma e plaquetas, contagem de reticulócitos,
- hemoglobina F - eletroforese de hemoglobina;
- sorologias: hepatite B e C e HIV
- TP, AST, ALT, depuração de creatinina, uréia, sódio, potássio e ácido úrico
- teste de gravidez em mulheres (ß-HCG sérico).

Hidroxiuréia 10 mg/kg/dia
(considerar peso ideal ou real, o que for menor)

Realizar reavaliação laboratorial periódica

- Realizar/dosar a cada 2 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 4 semanas: **hemograma, plaquetas e reticulócitos**
- Dosar a cada 4 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 12 semanas: **creatinina, AST e ALT**
- Dosar a cada 8 semanas até ser atingida a dose de manutenção e, após, a cada 24 semanas: **hemoglobina F**

Efeitos adversos ou exames laboratoriais alterados?

sim → Reavaliação de especialista

não → Aumentar em 5 mg/kg/dia a cada 4 semanas, até 35 mg/kg/dia ou efeitos adversos/exames alterados

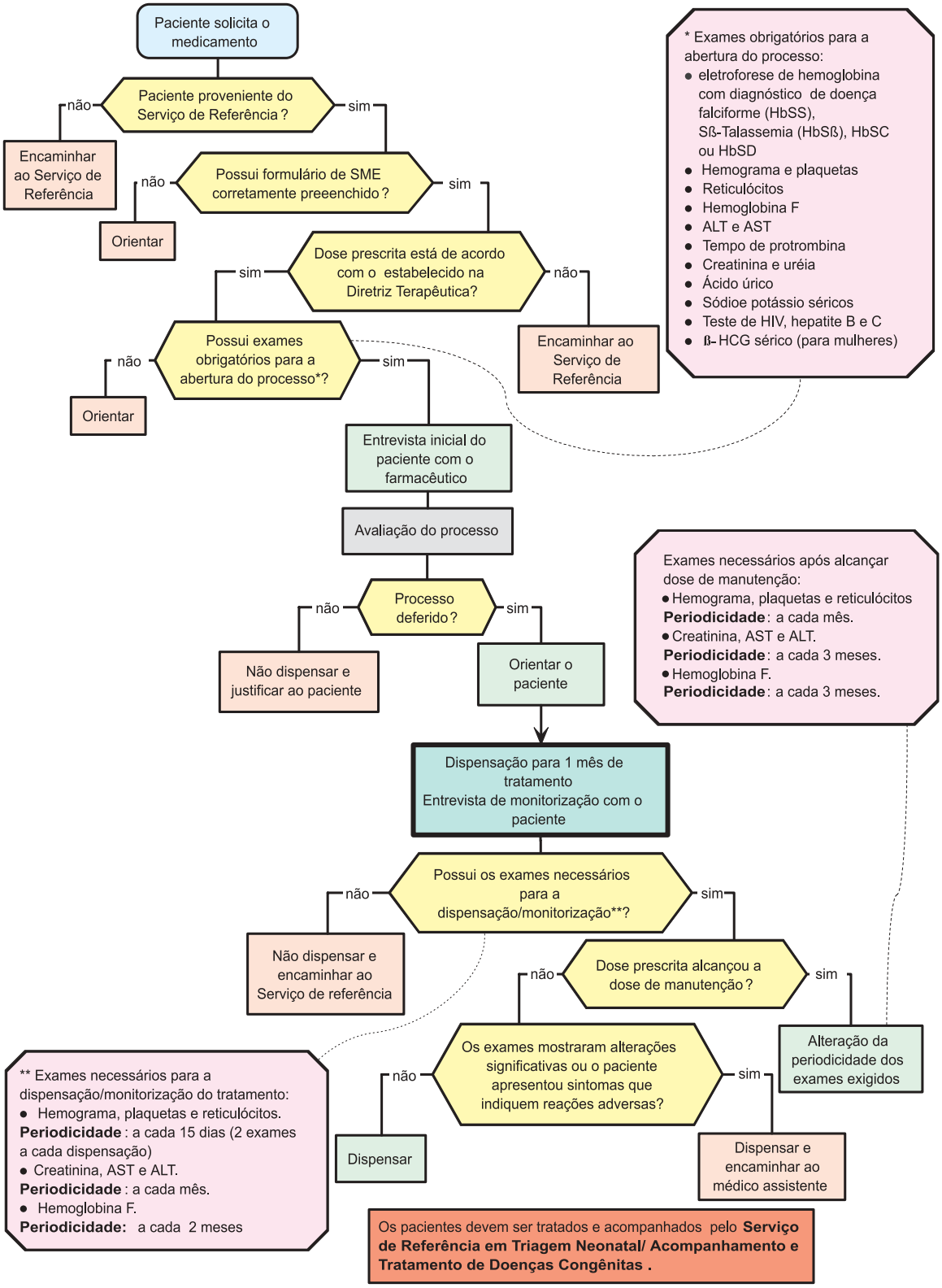
Valor em nível tóxico?

não → Manter dose inalterada até valores aceitáveis. Manter monitorização laboratorial periódica

sim → Interromper administração até valores aceitáveis e reiniciar com dose 2,5 mg/kg/dia inferior à última. Manter monitorização laboratorial periódica.

Observação: dose que cause toxicidade mais de uma vez a um paciente define a **dose máxima tolerada**, que não deve ser utilizada novamente.

Fluxograma de Dispensação de Hidroxiuréia
Doença Falciforme



Guia de Orientação ao Paciente
Hidroxiuréia

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 AGE NO SENTIDO DE DIMINUIR A EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS DA **DOENÇA FALCIFORME.**

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o frasco protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve as cápsulas na embalagem original; feche o frasco após o uso;
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- DE PREFERÊNCIA tome a cápsula inteira, com um copo de água; caso não consiga, a cápsula pode ser aberta e o pó dissolvido em água, mas CUIDADO: não é a maneira correta e pode trazer prejuízos à saúde de quem estiver preparando a medicação (evitar inalar o pó e contato com a pele e mucosas).
- Siga os horários estabelecidos pelo médico.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. Não tome a dose dobrada.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como sonolência, tonturas, náuseas, vômitos, diarréia, perda de apetite, prisão de ventre, coceiras.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar o médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. 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 a sua saúde.

5. PARA MULHERES: USAR MÉTODOS SEGUROS PARA EVITAR A GRAVIDEZ

- Este medicamento pode trazer problemas ao feto, podendo nascer um bebê com defeitos físicos e mentais. POR ISSO, PROCURE UM GINECOLOGISTA PARA ACONSELHAMENTO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS.

6. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos, é melhor suspender o tratamento do que continuar usando-o.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - documento de identidade;
  - receita médica;
  - exames laboratoriais no primeiro mês: hemograma, plaquetas, reticulócitos, creatinina,

transaminases (AST,ALT). Nos meses seguintes converse com o farmacêutico do SUS para saber quais exames devem ser apresentados para o recebimento da medicação.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Termo de Consentimento Informado
Hidroxiuréia

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **hidroxiuréia**, para o tratamento da **doença falciforme**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Estou ciente de que o uso desse medicamento está indicado somente nos casos mais graves dessa doença.

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição do número de crises dolorosas;
- diminuição da necessidade de transfusões sangüíneas e de hospitalizações;
- diminuição da anemia com aumento discreto da concentração total da hemoglobina.

Declaro ter sido orientado(a) sobre os possíveis efeitos adversos, contra-indicações e riscos:

- **Sangue**: redução do número de glóbulos brancos (leucopenia e neutropenia), podendo diminuir muito a resistência a infecções. Redução do número de glóbulos vermelhos (anemia). Redução do número de plaquetas, o que pode acarretar sangramentos. Alguns pacientes que utilizam essa medicação necessitam, em algum momento, interromper o tratamento para que as contagens de células sangüíneas voltem aos valores adequados;
- **Gravidez**: risco de causar alterações graves sobre o feto (categoria D - há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos), até mesmo fatais, em caso de gravidez durante o uso de hidroxiuréia. É fundamental que a gravidez seja evitada durante o tratamento;
- **Amamentação**: este medicamento é eliminado pelo leite materno, porém não se conhece o efeito sobre o bebê. Desta forma, é fundamental discutir com o médico antes de amamentar;
- **Reprodução**: pode causar redução da capacidade reprodutiva de homens e mulheres;
- **Câncer**: existem indícios de que pacientes em uso desta medicação podem desenvolver câncer, principalmente leucemia e câncer de pele;
- **Crianças**: embora várias pesquisas demonstrem benefícios do tratamento em crianças a partir dos 3 anos de idade, os efeitos adversos nessa faixa etária não estão bem estudados;
- **Possibilidade de ocorrência de:** cansaço, cefaléia, tonturas, desorientação e alucinações, estomatite, perda de apetite, náuseas, vômitos, diarréia, prisão de ventre e dor de estômago, elevação de enzimas hepáticas, hepatite medicamentosa, infiltrado pulmonar e fibrose pulmonar, erupções maculopapulares, eritema facial e periférico, hiperpigmentação das unhas, ulceração da pele e alterações como dermatomiosite, queda de cabelos, câncer de pele, perda de função renal, elevação dos níveis sangüíneos de uréia, creatinina e ácido úrico, febre, calafrios, mal-estar.

Declaro ter sido orientado(a) a:

- comparecer às consultas periódicas conforme agendadas e a realizar os exames e avaliações solicitados pelo médico;
- não usar outros remédios sem orientação médica;
- não doar sangue durante o tratamento;
- comunicar ao médico ou farmacêutico o aparecimento de algum sintoma que indique uma reação adversa.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Epilepsia Refratária

Lamotrigina, Vigabatrina, Gabapentina, Topiramato

Portaria SAS/MS n º 864, de 05 de novembro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma desordem cerebral crônica de diversas etiologias caracterizadas pela ocorrência de crises epilépticas recorrentes. Os pacientes afetados apresentam prejuízo da qualidade de vida[1].

Estima-se que a epilepsia afete aproximadamente 0,5 % da população[2] e que cerca de 30% dos pacientes continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com drogas antiepilépticas[3]. Estudos norte-americanos indicam uma incidência anual de 20 a 70 casos novos por 100.000 habitantes e uma prevalência de 0,8 % a 1,0 % com picos de incidência em crianças e idosos[4]. No Brasil, Marino e colaboradores[5] encontraram prevalência de 11,9/1.000 na Grande São Paulo, enquanto Fernandes e colaboradores[6] determinaram prevalência de 16,5/1.000 e de 20.3/1.000 para epilepsia ativa e inativa, respectivamente, em Porto Alegre.

A epilepsia costuma ser classificada em subgrupos que definem investigação, manejo e prognóstico dos pacientes:

1.1. Semiológica

a) parciais: apresentam início cortical focal. As manifestações podem ser motoras, sensitivas, autonômicas ou psíquicas, dependendo da região do cérebro comprometida. Podem ser simples (sem alteração do nível de consciência), ou complexas (com alteração do nível de consciência) e parciais com progressão secundária a generalizada[7];

b) generalizadas: apresentam início cortical bilateral. Subdividem-se em diferentes categorias. As mais freqüentes neste subgrupo são as crises de ausência (episódios súbitos de alteração do nível de consciência, com irresponsividade temporária, acompanhados ou não de abalos musculares ou disfunção autonômica), mioclônicas (contrações de um único ou de vários grupos musculares) e tônico-clônicas (perda súbita de consciência acompanhada por aumento do tônus muscular – fase tônica – seguida de abalos musculares repetidos – fase clônica)[7].

1.2. Etiológica

a) secundárias (ou sintomáticas)[8]

- de inicio parcial ,subdivididas pelo lobo de origem (56% dos pacientes);
- generalizadas de início;

b) primárias (idiopáticas – com predisposição genética)[8]

- de inicio parcial: epilepsias benignas da infância com foco centro-temporal ou occipital (7% dos pacientes);
- generalizadas: crises de ausência, mioclônicas, tônico-clônicas do despertar;
- criptogênicas – de etiologia desconhecida, mas com evidências de uma causa definida.

Equipe Técnica: Thaís Lampert Monte, Andry F. Costa, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Frederico Arthur Dahne Kliemann
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

G40.- Epilepsia

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Clínico

O diagnóstico é feito basicamente pela história clínica com a descrição detalhada das crises. O exame físico, além do exame neurológico detalhado, deve buscar achados sugestivos de crises sintomáticas.

3.2. Laboratorial

Os exames complementares devem ser guiados pelos achados da história e do exame físico. O principal exame é a eletroencefalografia (EEG) que pode ser útil para confirmar a presença de atividade elétrica anormal, o tipo de crise e a localização do foco de origem. Exames de imagem, como tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética, devem também ser solicitados conforme os achados da história e do exame clínico, no sentido de auxiliar a identificar a etiologia. Nas epilepsias parciais, exames de imagem detectam anormalidades em até 71% dos pacientes[9]. Exames laboratoriais podem ser úteis para determinar causas subjacentes e para monitorizar eventual ocorrência de efeitos adversos do tratamento.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.1. Clínicos

Deverão ser incluídos os pacientes com diagnóstico estabelecido de epilepsia e de síndrome epiléptica, segundo a Classificação Internacional das Síndromes Epilépticas, que apresentem:

a) refratariedade no controle das crises após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos em monoterapia com droga convencional de primeira linha em doses subtóxicas e um esquema de politerapia com drogas de efeito sinérgico em doses subtóxicas, por pelo menos 3 meses em cada tratamento;
b) mulheres que planejam engravidar;
   Obs.: Nenhuma das drogas seria totalmente segura neste grupo. Não há relatos de efeitos teratogênicos com o uso de lamotrigina durante a gestação, no entanto só se comprovou que o valproato e a carbamazepina aumentavam a incidência de *espina bífida* duas décadas após sua introdução.
c) mulheres em idade fértil portadoras de epilepsia generalizada idiopática ou sintomática;
d) pacientes que apresentem intolerância definida ou efeitos cognitivos negativos (documentados através de testagem psicométrica) com o uso de drogas convencionais.

4.2. Exames Subsidiários Exigidos

- Eletroencefalografia em vigília e sono
- Exame de imagem (RNM)
- Diário de registro de crises

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos pacientes que preencherem qualquer um dos seguintes critérios:

a) diagnóstico duvidoso de epilepsia ou suspeita de pseudocrises;
b) com má adesão ao tratamento;
c) gestação – para os medicamentos topiramato e vigabatrina.

6. COMITÊ TÉCNICO – CENTRO DE REFERÊNCIA

Candidatos à inclusão neste Protocolo deverão ser avaliados por um Comitê Técnico de Neurologistas em Centros de Referência designados pelo Gestor Estadual. Deve ser estimulada a criação de centros especializados multidisciplinares para o tratamento de epilepsia, com uma interface adequada com centros de atenção básica.

7. TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente epiléptico, procurando o adequado controle das crises com o mínimo de efeitos adversos.

É fundamental o correto diagnóstico, buscando-se a diferenciação com outros distúrbios paroxísticos da consciência, como síncopes e crises psicogênicas. Diferenciação do tipo específico de crise e síndrome epiléptica também é importante, já que os mecanismos de geração e propagação das crises são diferentes para cada uma e os diferentes fármacos anticonvulsivos agem por mecanismos distintos que podem ou não ser favoráveis a cada síndrome[10].

Sabe-se que os fármacos anticonvulsivos agem através de um dos seguintes mecanismos de ação: bloqueio de canais de sódio, bloqueio de canais de cálcio e modulação de canais de cloro mediados por GABA.

Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma das drogas consideradas de primeira linha para o tipo de epilepsia do paciente e, sempre que possível, a monoterapia deve ser o tratamento de escolha[11].

Carbamazepina e fenitoína permanecem como drogas de primeira escolha para o tratamento das crises parciais e secundariamente generalizadas. O ácido valpróico tem demonstrado eficácia comparável à da carbamazepina e da fenitoína para o controle das crises parciais[12,13]. Para as crises generalizadas, o ácido valpróico permanece como droga de primeira escolha[14]. A escolha do fármaco deverá levar em consideração fatores como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes como crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos, tolerabilidade individual e facilidade de administração.

A tabela 1 fornece as opções entre os fármacos anticonvulsivos em relação aos diferentes tipos de crises[3,13,14].

O controle insatisfatório permanece sendo um problema em cerca de 15% dos pacientes com epilepsia parcial, sendo eles candidatos ao tratamento cirúrgico da epilepsia ou a novas drogas experimentais[3].

Tabela 1. Escolha do tratamento farmacológico das epilepsias baseada no tipo de crise

Tipo de crise	1ª escolha	2ª escolha	Refratárias	Ineficaz
Crises Parciais, com ou sem Generalização				
• Simples e complexas • Secundariamente generalizadas	Carbamazepina [a] Fenitoína Valproato [b]	Fenobarbital Primidona Clobazam	Topiramato Lamotrigina Gabapentina	Clonazepam Etossuximida
Crises Generalizadas				
• Ausência	Ácido valpróico Etossuximida (associada a droga para crises tônico-clônicas genaralizadas)	Lamotrigina Clonazepam		Carbamazepina Fenitoína
• Mioclônica	Ácido valpróico	Lamotrigina Clonazepam		
• Generalizada Tônico-Clônica	Carbamazepina Fenitoína Ácido valpróico	Fenobarbital	Lamotrigina	
• Crises múltiplas • Síndrome de Lennoux Gastaut	Ácido valpróico	Lamotrigina	Topiramato	
• Espasmos infantis	ACTH	Prednisona Nitrazepam Valproato Vigabatrina		

[a] Carbamazepina e oxicarbazepina apresentam a mesma eficácia e mecanismo de ação; diferem nos efeitos colaterais e em algumas características farmacológicas.

[b] Valproato, ácido valpróico e divalproato apresentam a mesma eficácia e mecanismo de ação; diferem nos efeitos colaterais e em algumas características farmacológicas.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se fazer a substituição gradual por outro, de primeira linha. Em caso de falha na tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se empregar a politerapia racional, ou seja, a associação de fármacos com mecanismos de ação diferentes, que tenham demonstrado sinergia na ação anticonvulsiva[15,16]. Alguns poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de duas drogas. Em um estudo prospectivo, 47% de 470 pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com a primeira droga, 13% com a segunda e apenas 3 % com associação de 2 drogas[1]; entretanto, outros autores relatam controle adicional de crises em 10% a 15 % dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo da segunda droga[17].

As novas drogas antiepilépticas têm demonstrado eficácia tanto no tratamento adjuvante como em monoterapia; apresentam, também, em algumas situações, melhor tolerabilidade e características farmacocinéticas mais favoráveis, com menor potencial para interações medicamentosas em relação aos fármacos antiepilépticos tradicionais[16,17]. No entanto ainda não há suficiente informação a respeito da segurança e eficácia dessas drogas para serem utilizadas como primeira opção.

7.1. Fármacos

7.1.1. Gabapentina

A gabapentina apresenta estrutura semelhante à do GABA, no entanto seu mecanismo de ação não está definido[18].

Em estudos controlados duplo-cegos, tem demonstrado eficácia clínica como adjuvante no tratamento das crises parciais e secundariamente generalizadas em doses de 1200 a 1800mg/dia com redução estatisticamente significativa do número de crises em relação a placebo – 29% de redução no grupo tratado contra 12% do placebo e 50% de redução do número de crises em 18-26% de pacientes no grupo tratado contra 8% do grupo placebo[19,20]. Estudos posteriores utilizaram doses até 6000 mg/dia com redução adicional do número de crises[21]. Em ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, a gabapentina demonstrou eficácia e tolerabilidade semelhantes às da carbamazepina em monoterapia para o tratamento de epilepsia parcial com ou sem generalização secundaria[22,23]. Em crianças, foi avaliada para tratamento adjuvante no manejo das crises parciais refratárias. Em estudo randomizado duplo cego, contra placebo, em crianças de 3 a 12 anos, demonstrou eficácia significativa em doses de 23 a 35 mg/kg/dia[24]. Em todos os estudos houve boa tolerabilidade e baixa toxicidade.

É absorvida pelo trato digestório, não se liga a proteínas plasmáticas, não sofre metabolização hepática, sendo eliminada inalterada por via renal, não induz o metabolismo de outras drogas. Estas características farmacocinéticas permitem um potencial mínimo de interações com outros fármacos, de especial interesse os anticonvulsivos e os anticoncepcionais orais[18].

Nos estudos clínicos realizados tem demonstrado ser bem tolerada e não apresentar efeitos adversos significativos. Estudos em crianças indicam a ocorrência de alguns distúrbios comportamentais, como agressividade e irritabilidade, que parecem ser mais freqüentes em crianças com deficiência mental ou com problemas comportamentais prévios[25,26]. Sedação, ataxia e ganho de peso são efeitos adversos também relatados. Gabapentina tem demonstrado poucos efeitos cognitivos e não foram observados efeitos teratogênicos quando utilizada durante a gestação[27,28].

Suas vantagens farmacocinéticas e a baixa toxicidade, além da eficácia demonstrada, têm indicado seu possível papel como droga de primeira linha no tratamento das crises parciais. Sua aplicação como monoterapia para o tratamento de crises parciais e sua utilização em crianças abaixo de 3 anos têm sido proposta, mas, nestas situações, também não constitui fármaco de primeira escolha.

Indicação:

- tratamento adjuvante de crises parciais com ou sem generalização secundária em pacientes acima de 3 anos de idade.

7.1.2. Topiramato

É considerado um fármaco antiepiléptico de largo espectro, graças a vários mecanismos de ação anticonvulsivante – bloqueio dos canais de sódio, potencialização da ação gabaérgica e antagonismo de receptores glutamatérgicos (aminoácidos excitatórios)[18].

Tem demonstrado eficácia no tratamento das epilepsias localizadas refratárias como terapêutica adjuvante. Em estudo prospectivo observacional, 70% dos portadores de epilepsias com localização e generalizadas idiopáticas refratárias obtiveram redução de mais de 50% das crises e 23% ficaram livres de

crises[29]. Em ensaio clínico randomizado duplo-cego, 47% de pacientes em uso de topiramato tiveram redução superior a 50% das crises em comparação a 13% do grupo placebo[30]. Em outra análise prospectiva foi demonstrada melhora significativa dos escores de qualidade de vida, além de redução média de 40% no número de crises[31]. Estudos em crianças portadoras de crises parciais refratárias sugerem resultados semelhantes[32]. Estudos preliminares indicam que possa constituir uma alternativa terapêutica para o controle das epilepsias generalizadas primárias[29,33] e no tratamento da síndrome de Lennoux Gastaut[34]. Sua utilidade como monoterapia para o tratamento inicial das epilepsias tem sido proposta[35].

Seu metabolismo sofre influência de fármacos indutores de enzimas hepáticas, tendo sua meia-vida diminuída com o uso concomitante destes fármacos. Não tem demonstrado toxicidade significativa, sendo os efeitos cognitivos – lentificação psicomotora, dificuldades na linguagem – os mais enfatizados. Estes podem ser minimizados com o aumento gradual e lento da dose, iniciando com 12,5 mg a 25 mg/dia, com incrementos semanais de 12,5 mg a 25 mg/dia. Outros efeitos adversos relatados são perda de peso, nefrolitíase, parestesias, cefaléia, sonolência, irritabilidade e depressão.

Indicação:

- tratamento adjuvante de crises parciais e generalizadas (primárias ou secundárias) refratárias em adultos e crianças acima de 2 anos de idade.

7.1.3. Lamotrigina

A lamotrigina é uma das novas drogas antiepilépticas derivadas da feniltriazina. Seu mecanismo de ação não é bem conhecido. Considera-se que age por um efeito inibidor nos canais de sódio, estabilizando as membranas neuronais e inibindo, então, a liberação de neurotransmissores excitatórios. Não parece ter efeito gabaérgico e não tem semelhança química aos antiepilépticos indutores enzimáticos.

O benefício da lamotrigina já foi demonstrado em pacientes portadores de epilepsias parciais simples e complexas tanto como terapia adjunta como em monoterapia[36]. Em crianças, sua eficácia como terapia adjunta foi demonstrada tanto em epilepsias não tratadas previamente como nas refratárias[37]. Em um estudo duplo-cego multicêntrico, a lamotrigina, como terapia adjunta, foi capaz de reduzir em 44% a ocorrência de crises parciais, em comparação com 12% no grupo placebo[38]. Um estudo que avaliou monoterapias demonstrou ser a lamotrigina melhor tolerada que carbamazepina, fenitoína e fenobarbital[39]. Outro estudo que incluiu 43 crianças recebendo lamotrigina por crises parciais demonstrou que, em 6 meses, 45% das crianças permaneciam livres de crises[40]. Lamotrigina em monoterapia foi também avaliada em crianças previamentes tratadas com politerapia que a incluía: o mesmo controle das crises foi observado[41].

A lamotrigina mostrou-se, também, eficaz em epilepsias generalizadas primárias. Seu uso associa-se a uma redução de 33% de crises, em média, em mais de 50% dos pacientes[42]. Demonstrou eficácia, como monoterapia, em ausências típicas e atípicas, em pacientes adultos com ausências refratárias e como primeiro tratamento em jovens.

Lamotrigina é eficaz na maioria das epilepsias mioclônicas, uma das situações com menor número de alternativas terapêuticas. Em estudos em epilepsia mioclônica juvenil, mioclônica-astática, ausências mioclônicas, mioclonias oculares e hiperreflexia, controle completo das crise foi obtido em número significativo de pacientes e redução de mais de 50% das crises em mais de 50% dos casos. Em vários estudos, lamotrigina foi administrada como monoterapia com resultados semelhantes as do ácido valpróico. Embora este ainda seja considerado primeira escolha, alguns autores indicam a lamotrigina como fármaco de primeira linha. Segundo vários estudos, a associação das duas medicações (vigabatrina e lamotrigina) proporciona resultados aditivos, sendo proposta como “duoterapia” racional[43].

As epilepsias mioclônicas graves progressivas do adolescente e do adulto (doenças de Lafora, Unverricht-Lundborg, lípofuscinose ceróide) são reconhecidamente refratárias a todos os medicamentos. O ácido valpróico é considerado o medicamento de primeira escolha; lamotrigina foi apontada como eficaz,[44] principalmente na lipofuscinose ceróide, onde foi considerada a droga de primeira escolha. Trabalhos que analisaram sua eficácia em crises mioclônicas de maneira indiscriminada, obtiveram resultados contraditórios e ou inconclusivos.

Na síndrome de Lennox Gastaut, uma forma de epilepsia grave, refratária a todas as drogas de primeira linha, caracterizada por vários tipos de crise na maior parte dos pacientes a lamotrigina se mostrou eficaz como droga adjunta em estudos controlados, um dos quais duplo-cego. Houve controle de 47% das crises tônico-clônicas, de 55% das dasatônicas e de 62% das tônicas.

Na epilepsia mioclônica severa da infância, possivelmente a forma mais grave e intratável de epilepsia, a lamotrigina provoca piora das crises[45].

Trabalhos retrospectivos ou considerando critérios subjetivos indicaram efeitos positivos da lamotrigina sobre aspectos cognitivos e de comportamento, tanto quando comparada com placebo quanto com outras drogas antiepilépticas. Estes efeitos foram confirmados por estudos controlados prospectivos[46,47].

Indicação:

- tratamento adjuvante de crises parciais em pacientes com mais de 16 anos;
- tratamento adjuvante de crises generalizadas tônico-clônicas secundárias ou criptogênicas;
- tratamento adjuvante ao ácido valpróico de crises generalizadas primárias com crises de ausência e mioclônicas, excluída a epilepsia mioclônica severa da infância;
- tratamento como monoterapia quando da intolerância/contra-indicação ao ácido valpróico de crises generalizadas primárias com crises de ausência e mioclônicas, excluída a epilepsia mioclônica severa da infância;
- tratamento adjuvante de crises generalizadas tônico-clônicas das epilepsias generalizadas primárias (epilepsia tônico-clônica do despertar);
- tratamento como monoterapia quando da intolerância/contra-indicação das drogas de primeira linha de crises generalizadas tônico-clônicas das epilepsias generalizadas primárias (epilepsia tônico-clônica do despertar);
- tratamento adjuvante de síndrome de Lennox Gastaut.

7.1.4. Vigabatrina

Vigabatrina é um inibidor irreversível da enzima GABA transaminase; exerce sua ação antiepiléptica pelo aumento da disponibilidade do GABA nas sinapses do sistema nervoso central[48].

A vigabatrina é eficaz para crises parciais simples e complexas em adultos e crianças, com ou sem generalização secundária[49]. Seu efeito é, entretanto, maior nas crises parciais do que na generalização secundária. Sua eficácia para estes tipos de epilepsia foi demonstrada tanto como droga adicional[49] quanto em monoterapia[50,51] em adultos e crianças em estudos com longo seguimento[52]. Na maior parte dos ensaios, vigabatrina foi comparada a placebo[53] ou à carbamazepina. Em alguns ensaios, a vigabatrina foi melhor tolerada em virtude da sedação causada pela carbamazepina. O controle das crises por ambas as drogas não apresentou diferenças significativas na maior parte dos trabalhos. Em um ensaio clínico, o número de pacientes livres de crise foi de 58% para carbamazepina contra 38% para vigabatrina[51]. Segundo Chadwick[51], as evidências de eficácia favorecem a carbamazepina, não podendo a vigabatrina, portanto, ser indicada como droga de primeira linha em monoterapia. Estudos com monoterapia em crianças também demonstram que a eficácia da vigabatrina é similar à da carbamazepina ou favorece este último[54]. Em um estudo randomizado duplo cego[55], vigabatrina foi comparada à gabapentina como droga adicional para controle de epilepsia parcial refratária. A diferença de pacientes livres de crises foi inexpressiva e 3 casos tratados com vigabatrina tiveram perturbações de campos visuais.

A vigabatrina é eficaz para tratamento da síndrome de West (espasmos infantis), tanto idiopática como criptogênica, associada à esclerose tuberosa. Nesta situação, chegou a ser considerada como primeira escolha,[56,57] mas, em razão de estudos posteriores terem demonstrado uma relação com retração dos campos visuais passou a ser uma opção terapêutica, e não mais primeira linha. Foi indicada, também, como droga adicional de primeira escolha após recidiva em pacientes tratados com ACTH[58]. Em espasmos infantis idiopáticos (desenvolvimento normal durante a evolução) ou sintomáticos (causa definida) os resultados da vigabatrina são semelhantes ou inferiores aos do ACTH (apenas 38% cessaram os espasmos)[59]. Em um estudo, o numero de recidivas em 3 meses foi “alto” no grupo tratado com ACTH e ausente no tratado com vigabatrina[60]. No único estudo prospectivo, randomizado, comparando vigabatrina (100 mg - 150 mg/dia) com ACTH (10 UI/dia), 42% dos pacientes responderam à vigabatrina e 74% ao ACTH; o índice de recidiva em 3 meses não foi diferente[61].

Em espasmos infantis associados à esclerose tuberosa, vigabatrina é considerada droga de primeira escolha, entretanto, em uma revisão de trabalhos publicados sobre vigabatrina e ACTH em espasmos

infantis por esclerose tuberosa[61], os resultados foram positivos em 72% com vigabatrina e em 73% dos pacientes tratados com ACTH. Outra revisão indicou cessação completa dos espasmos em 95% dos pacientes[16].

A vigabatrina piora crises generalizadas primárias, provoca aumento de ausências e pode desencadear crises mioclônicas[62]. É contra-indicada em epilepsias mioclônicas e nas crises generalizadas tônico-clônicas primárias.

Trabalhos sobre vigabatrina no tratamento da epilepsia referiam como principais efeitos adversos irritabilidade, insônia e distúrbios psiquiátricos[4,6]. Efeitos da vigabatrina sobre campos visuais (retração concêntrica) foi relatada inicialmente por Eke[9] e confirmada por muitos trabalhos, sendo encontrados em até 40% dos pacientes tratados[18,19]. Ela é concêntrica e progressiva nos pacientes que continuam usando o medicamento e depende de dose cumulativa, sendo reversível apenas quanto suspensa em fases iniciais[20,21]. Alterações de campo visual também foram descritas em crianças[22], provavelmente resultantes da toxicidade da vigabatrina sobre os cones da retina periférica, podendo ser detectadas por estudos de eletrorretinograma e nos potenciais evocados visuais[23], uma vez que são assintomáticas na maioria dos pacientes[24].

Indicação:

- tratamento adjuvante de crises parciais simples e complexas em pacientes refratários;
- tratamento da síndrome de West associado a esclerose tuberosa (o tratamento deve ser mantido por 12 meses);
- tratamento da síndrome de West idiopática ou sintomática após o uso do ACTH, quando os espasmos infantis persistirem ou quando houver recidiva.

7.2. Esquema de Administração

7.2.1. Gabapentina

- entre 3 e 12 anos: 30-100 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 tomadas ao dia
- maior de 12 anos: 900-3.600 mg/dia, divididos em 3-4 tomadas ao dia (eventualmente pode chegar a 6.400mg/dia)

7.2.2. Topiramato

- em crianças: 3-6 mg/kg/dia, por via oral (eventualmente pode chegar a 10 mg/kg/dia);
- em adultos: 100 mg a 400 mg/dia, por via oral (eventualmente pode chegar a 1.000 mg/dia).

7.2.3. Lamotrigina

a) em pacientes não usando valproato:

- dose inicial: 0,6 mg/kg/dia durante duas semanas;
- 0,6 mg/kg 2 vezes ao dia na 3ª e 4ª semanas;
- aumento de 1,2 mg/kg/dia a cada 1 ou 2 semanas até atingir a dose de manutenção de 5-15 mg/kg/dia;
- doses usuais em monoterapia são de 200 a 500 mg ao dia em adultos.

b) em pacientes em uso de valproato:

- dose inicial: 0,15 mg/kg/dia durante 2 semanas
- 0,15 mg/kg duas vezes ao dia na 3ª e 4ª semanas
- aumento de 0,3 mg/kg/dia a cada 1 ou 2 semanas até atingir a dose de 1 a 5 mg/kg/dia
- doses usuais de manutenção em associação com valproato e/ou indutores enzimáticos são de 100 a 400 mg diários em adulto.

7.2.4. Vigabatrina

- em adultos: 1 a 4 g/dia, por via oral;
- em crianças: 50 a 150 mg/kg/dia, por via oral.

7.3. Critérios de Interrupção

7.3.1. Por falha de tratamento

O período de avaliação da resposta será de 3 meses com o tratamento em doses máximas, após o que, caso não haja resposta terapêutica ou ocorram efeitos adversos importantes, o tratamento deverá ser descontinuado.



7.3.2. Por controle

Considera-se o paciente livre de crises quando estas não ocorrerem por pelo menos dois anos, em vigência de tratamento com dose inalterada nesse período. Pacientes com crises após esse período são considerados refratários[1]. Estima-se que 30% sejam refratários às drogas atuais.

Não existem diretrizes definitivas para a interrupção do tratamento. Essa decisão deve ser tomada individualmente, considerando-se as conseqüências médicas e psicossociais da recorrência dos ataques e os riscos de efeitos adversos do tratamento prolongado. Nas epilepsias sintomáticas, a persistência das crises está definida pela persistência da lesão determinante. Nas epilepsias parciais complexas associadas a esclerose temporal mesial, apenas 10% dos pacientes ficam livres de crises. O índice de não recorrência de crise após a cessação da medicação é maior nas epilepsias idiopáticas. A persistência de alterações paroxísticas no EEG está associada a maior risco de recorrência. Nas epilepsias sintomáticas, principalmente nas parciais complexas associadas à esclerose temporal mesial, o índice de não-recorrência de crises é marcadamente modificado pela cirurgia da epilepsia: em epilepsias de lobo temporal, centros creditados de cirurgia apresentam resultados de até 90% de pacientes livres de crises. A maioria dos centros considera um mínimo de três anos após a última crise e sem alterações paroxísticas no EEG para a cessação do tratamento.

8. MONITORIZAÇÃO

Os pacientes deverão ser acompanhados em Centro de Referência, por especialista, sendo avaliada a resposta ao tratamento baseada na redução do número de crises – diário de crises – bem como a tolerabilidade, levando em consideração os efeitos adversos, especialmente os cognitivos e comportamentais. Sugere-se elaboração de um diário de crises, contendo doses, crises e efeitos colaterais.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. NEnglJ Med 2000;342(5):314-319.
2. Pedley TA The epilepsies. In Bennet and Plum: Cecil 20 th edition;chapter 433:2113-2125.
3. Mattson RH, Medical management of epilepsy in adults. Neurology 1998;51(suppl 4):S15-S20
4. So EL. Classification and Epidemiologic considerations of epileptic seizures and epilepsy. Neuroimaging Clin N Am 1995;5(4):513-26.
5. Marino JR, R,Cukiert A,Pinho E.Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo.Um estudo da prevalência.Arq.Neuro-Psiquiatr.(São Paulo)1986;44(3):243-54
6. Fernandes Fernandes Jg,Schmidt MI,Monte TL,Tozzi S,Sander JWAS.Prevalence of epilepsy.the Porto Alegre study.Epilepsia 1992;33(Supl 3):132.
7. Commmission on Classificationand Terminology of the International League Against Epilepsy.Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures.Epilepsia 1981;22:489-501
8. Comission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Epilepsia 1989;30(4):389-99.
9. Browne TR, Holmes GL. Primary Care- Epilepsy. N Engl J Med 2001;344:1145-51.
10. Leppik IE.Monotherapy and Polypharmacy.Neurology 200;55 Supl 3:S25-S2911.
11. Deckers CLP, Hecster YA,Keyser A, van Lier HJJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus politherapy for epilepsy: a multicenter double blind randomized srudy. Epilepsia 2001;42:1387-94.
12. Brodie MJ,French JA.Management of epilepsy in adolescents and adults.Lancet 2000;356:323-329
13. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. Neurology 2002 58(Suppl 5):S2-S8.
14. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization-related seizures. Epilepsia 2001;42(suppl 3): 27-30.
15. Perucca E. The management of Refractory Idiopathic Epilepsies. Epilepsia 2001;42(Suppl 3):31-5
16. Marson AG,Kadir ZA, Hutton JL, Chadwicj DN0. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. Epilepsia 1997;30:859-80.
17. Elger CE, Fernández G. Options After the First Antiepileptic Drug for Has Failed. Epilepsia 1999;40(Suppl 6):s9-s12.
18. Bialer M.,Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V). Epilepsy Research 2001;43:11-58.
19. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. Lancet 1990;335:1114-7.
20. US Gabapentin Study Group Nº 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double blind placebo controlled, parallel-group study. Neurology 1993;43:2292-8.
21. Wilson BA, Sills GJ, Forrest G, Brodie MJ. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observation in 50 patients. Epilepsy Res 1998;29:161-66.
22. Chadwick DW, Anhut H ,Greiner MJ, Murray JH, Garofalo EA, Pierce MW, and the International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77, A double blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed parcial seizures. Neurology 1998; 51:1282-88.

23. Beydoun A. Monotherapy trials with gabapentin for parcial epilepsy. Epilepsia 1999,40 suppl6:S13-6; S73-4.
24. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Halsall G, Murray G, Garofalo E, and the Gabapentin Pedriatric Study Group, 1999 a-b . Gabapentin as add-on therapy in children with refractory parcial seizures. Epilepsia 1999;40:1147-54.
25. Pellock JM, Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia 1999;40 (suppl 6): S29-S38
26. Bourgeois B. New dosages and formulations of AEDs for use in pediatric epilepsy. Neurology 2002;58(suppl 7): S2-S5.
27. Loring DW, Meador KJ, Cognitive and Behavioral Effects Epilepsy Treatment. Epilepsia 2001;42(Suppl 8):24.
28. Lindhout D. Genetic conselling in epilepsy and teratogenesis. In: Shorvon S;Dreifus F; Fish D; Thomas D eds. The treatment of epilepsies. Oxford Black Science,1996: 324-36.
29. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in refractory epilepsy: a prospective observational study. Epilepsia 2000;41:977-80.
30. Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. Epilepsia 2000;41:1162-6.
31. Baker GA, Currie NG, Light MJ, Schneiderman JH. The effects of adjunctive topiramate therapy on seizure severity and health-related quality of life in patients with refractory epilepsy- a Canadian Study. Seizure 2002; 11: 6-15.
32. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability, and safety of topiramate in children with partial-onset seizures. Topiramate YP Study Group. Epilepsia 2000;41 suppl 1: S82-5.
33. Coppola G, Capovilla G,Montagnini A, Romeo A, Spano M, Tortorella G, et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: a multicenter open trial. Epilepsy Res 2002;49:45-8.
34. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennoux-Gastaut syndrome: open label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate YL Study Group. Epilepsia 2000: 41 suppl 1: S86-90.
35. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G.Topiramate monotherapy for parcial onset seizures. Epilepsia 1997;38:294-300.
36. Smith D, Baker G, Davies G, et al. Outcomes of Add-on treatment with Lmotrigine in Partial Epilepsy. Epilepsia 1993;34:312-22.
37. Uvebrant P, Bauzienè R. Intractable Epilepsy in Children. The Efficacy of Lamotrigine Treatment, Including Non-Seizure-Related Benefits. Neuropediatrics 1994;25:284-89.
38. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman JP, Casale E, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Neurology 1999;53:1724-30.
39. Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. Lancet 1995;345:476-79.
40. Reunanem M, Dam M, Yuen AWC. A randomised open multicentre comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. Epilepsy Res 1996;23:149-55.
41. Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine Monotherapy in Children. Pediatr Neurol 2000;23:160-3. Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, et al. Lamotrigine Monotherapy in Children. Pediatr Neurol 2000;23:160-3.
42. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM, Vajda FJ, Danta G, Black AB, Mackenzie R, et al. Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study of Lamotrigine in Treatment-Resistant Generalised Epilepsy. Epilepsia 1998;39:1329-33.
43. Brodie MJ, Yuen AWC, 105 Study Group (UK). Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate. Epilepsy Res 1997;26:415-32.
44. Wallace S.Myoclonus and epilepsy in childhood:a review of treatment.Epilepsy Research 1998;29:147-154.
45. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and Seizure Aggravation in Severe Myoclonic Epilepsy. Epilepsia 1998;39:508-12.
46. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and Behavioral Effects of Epilepsy Treatment. Epilepsia 2001;42(Suppl 8):24.
47. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM,King DW, Perrine KR, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. Neurology 2001;56:1177-82.
48. French JA ,Vigabatrin. Epilepsia 1999;40:S11-S16
49. Bruni J,Guberman A,vacon L, Vachon L, Desforges C..v as ad on therapy for adult complex partial seizures.The Canadian Vigabatrin study group. Seizure 2000;9(3):224-232
50. Tanganelli P,Regesta G.Vigabartrin versus carbamazepin in newly diagnosed apileptic patients. Epilepsia 1994;35:S 64-67.
51. Chadwick D.Safety and efficacy of vigabatrin an carbamazepin i newly diagnosed epilepsy. Lancet 1999;354 (9172):13-19.
52. Zamponi ,Cardinalli C Open comparatie long-term study ofvigabatrin vs carbamazepin newly diagnosed partial seizures in childre. Arch.Neurol 1999;56:605-607.
53. Guberman A,Bruni J, Long term multi centre add on trial of vigabatrin i adult resistant partial epilepsy. Seizure 2000;9 :112-18.
54. Gobbi G, Pini A, Bertanig, Mnegati E, Tiberti A, Valseriati D, et al. Prospective study of first line vigabatrin monotherapy in childhood partial epilepsies. Epilepsy Research 1999; 35:29-37.
55. Lindberger M, Alenius M , Frisen L, Johannessen SI, Larsson S, Malmgren K, Tomson T, et al.Gabapentin versus vigabatrin in as fist add on for patients with partial seizures that failed to respond to monotherapy. Epilepsia 2000;41:1289-93.
56. Cossette P,Riviello J,Carmant L,ACTH versus Vigabatrin ininfantile spsasms:a retrospective study. Neurology,1999,52:1691-94.
57. Appleton RE,Peters AC,Mumford Jp, Shaw,de.Randomized,placbo contrled study of viabatrin as first line treament of infantile spasms. Epilepsia,1999,40 :1627-33.
58. Granstrom ML ,Gaily E,Liukkonen ER.Treatment of infantile spasmsresults of a populationbased study vith vigabartin. Epilepsia,1999,40:95057.
59. Villeneuve N,souflet C,Plouin P, Chiron C, Dulac. Treatment of infantile spasms with vigabatrinas first line therapy and monotherapy. Arch Pediatrics,1998,7:731-38.
60. Vigevano Fcilio R versus ACTH as firestline treament for infantile spasmas a randomized prospective study. Epilepsia,1997,38:1270-74.
61. Riikonen ,Steroids or vigabatrine in the treatment of infantile spasms. Pediat Neurol,2000,23:403-08
62. Parker Agathonikou A,Robinson RO .Inapropriate use of carbamazepin and vaigabatrin in typical absence sizures. Dev Med and Child Neurol;1998,40,:17-19.

Ficha Farmacoterapêutica

Epilepsia Refratária - Gabapentina, Lamotrigina, Topiramato, Vigabatrina

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Diminuição da função renal e/ou hepática?

☐ não

☐ sim ➔ Verificar se houve ajuste de dose e freqüência de administração. Se necessário, encaminhar ao médico assistente.

2.2. Mais de 65 anos de idade?

☐ não

☐ sim ➔ Pode ser necessário ajustar a dose inicial e monitorizar função renal e hepática.

2.3. Para topiramato:

2.3.1. Faz uso de outros anticonvulsivantes, como fenitoína, carbamazepina e ácido valpróico?

☐ não

☐ sim ➔ Pode ser necessário ajuste de dose do topiramato e da fenitoína ou do ácido valpróico. Se necessário encaminhar ao médico assistente.

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.3.2. Tem história de litíase renal ou fatores predisponentes, como dieta cetogênica ou uso de medicamentos inibidores de anidrase carbônica (acetazolamida e diclorfenamida)?

☐ não

☐ sim ➔ Aumento da incidência de formação de litíase renal. Orientar sobre necessidade de ingestão de água.

2.3.3. Faz uso de contraceptivos orais?

☐ não

☐ sim ➔ Qual? _____ Orientar paciente por haver redução da eficácia dos contraceptivos orais.

2.4. Para lamotrigina: Paciente faz uso de outros anticonvulsivantes, como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona e ácido valpróico?

☐ não

☐ sim ➔ Pode ser necessário ajuste de dose da lamotrigina. Se necessário encaminhar ao médico assistente.

Nome comercial	Nome genérico	Posologia

2.5. Para vigabatrina: Faz uso de fenitoína?

☐ não

☐ sim ➔ Pode haver diminuição dos níveis séricos da fenitoína. Aumento da dose de fenitoína pode ser necessário.

2.6. É gestante ou está amamentando?

☐ não

☐ sim ➔ Orientar sobre o risco-benefício do medicamento prescrito sobre a gestação e amamentação.

2.7. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

_____

2.8. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Obs: Orientar paciente sobre interação destes medicamentos com outros medicamentos que atuam no SNC
Antiácidos (com magnésio e alumínio) diminuem significativamente a biodisponibilidade da gabapentina: não utilizar os medicamentos juntos (no mínimo com intervalo de 2 horas entre eles).

2.9. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? ☐ não

☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.10. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não

☐ sim ➔ Com que freqüência? _____

Obs: o álcool interage com os medicamentos ➔ desaconselhar o uso

3. MONITORIZAÇÃO

***Registro dos exames laboratoriais*:** Medicamento: _____

Exames	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês	15° mês	18° mês	21° mês	24° mês
Data									
Creatinina									
ALT									
AST									

3.1. Apresentou alterações significativas nos exames?

☐ não ➔ Dispensar

☐ sim ➔ Pode ser necessário ajuste de dose. Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?

☐ não ➔ Dispensar

☐ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Lamotrigina: 1) reações alérgicas de pele, 2) fraqueza, 3) cansaço, 4) constipação, 5) diarréia, 6) secura na boca, 7)indigestão, 8) náuseas, 9) vômitos, 10) dor abdominal, 11) tontura, 12) sonolência, 13) dor de cabeça, 14) irritabilidade, 15) depressão, 16) descoordenação, 17) tremores, 18)amnésia, 19) perda de peso, 20) visão turva ou dupla, 21) alterações no ciclo menstrual, 22) febre

Gabapentina: 1)constipação , 2) secura na boca , 3) náuseas, 4) vômitos, 5) tontura, 6) sonolência, 7) cansaço. 8)depressão, 9) confusão, 10) nervosismo , 11) descoordenação, 12) amnésia, 13) ganho de peso, 14) visão turva ou dupla, 15) coceira na pele, 16) rinite, 17) bronquite, 18) faringite, 19) tosse, 20) infecções respiratórias, 21) edema , 22) febre.

Vigabatrina: 1) constipação, 2) secura na boca, 3) náuseas, 4) vômitos , 5) dor de estômago, 6) tontura, 7) dor de cabeça, 8)depressão, 9) confusão, 10) nervosismo, 11) dificuldade de concentração, 12) sonolência, 13) cansaço, 14) ganho de peso, 15)crescimento das gengivas, 16) visão dupla, 17) reações alérgicas de pele.

Topiramato: 1) náuseas, 2) dores abdominais, 3) tonturas. 4) sonolência, 5) cansaço, 6) dificuldade de concentração ou atenção, 7) nervosismo, 8) irritabilidade, 9) agressividade, 10) agitação, 11) dificuldade de expressão verbal , 12)confusão, 13)depressão, 14) edema , 15) diminuição da audição, 16) problemas para urinar , 17) sangue na urina, 18) febre, 19) perda de apetite, 20) coceiras, 21) diminuição do apetite sexual, 22) impotência, 23) alterações no ciclo menstrual, 24)conjuntivite.

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

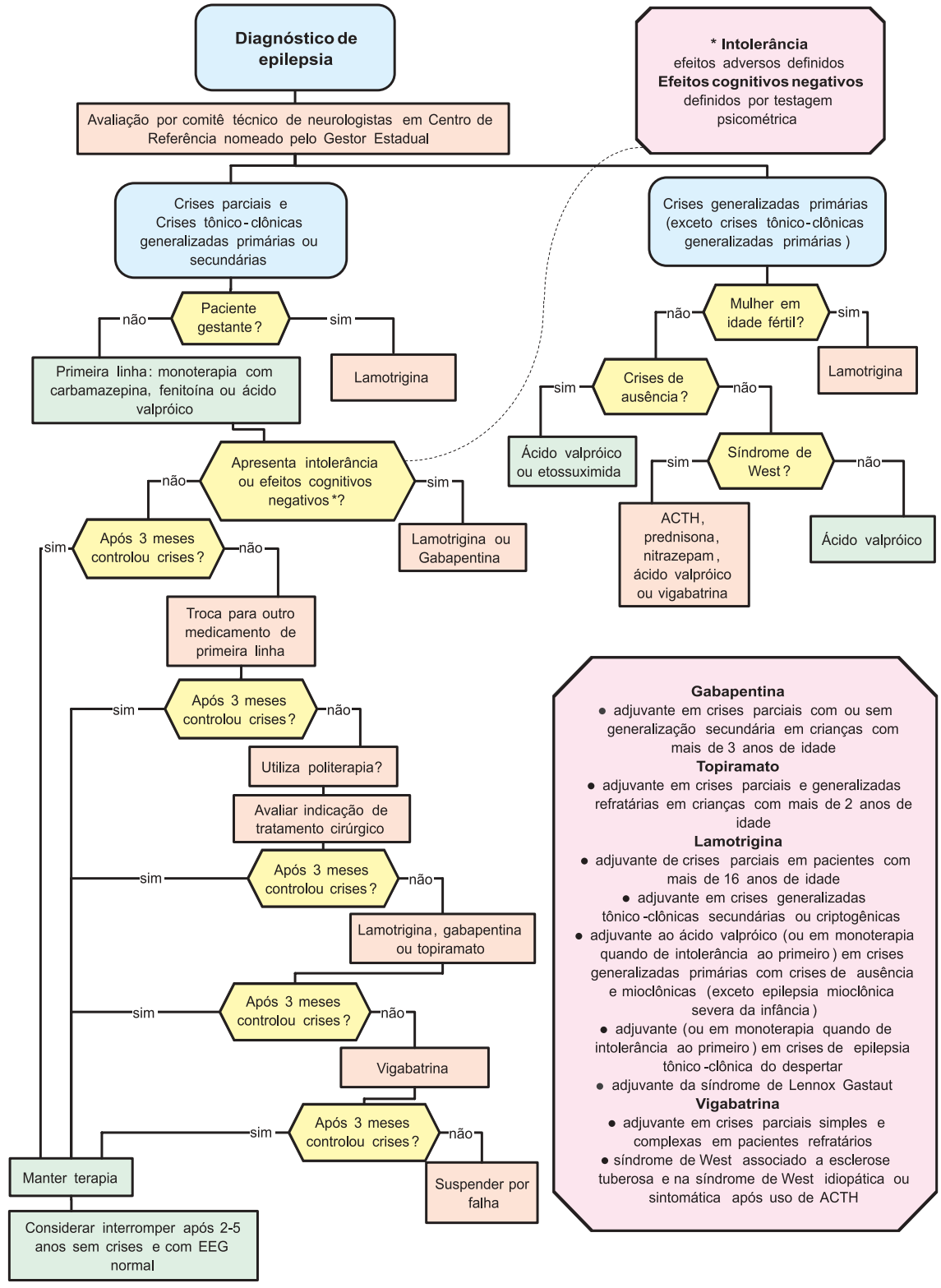
Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

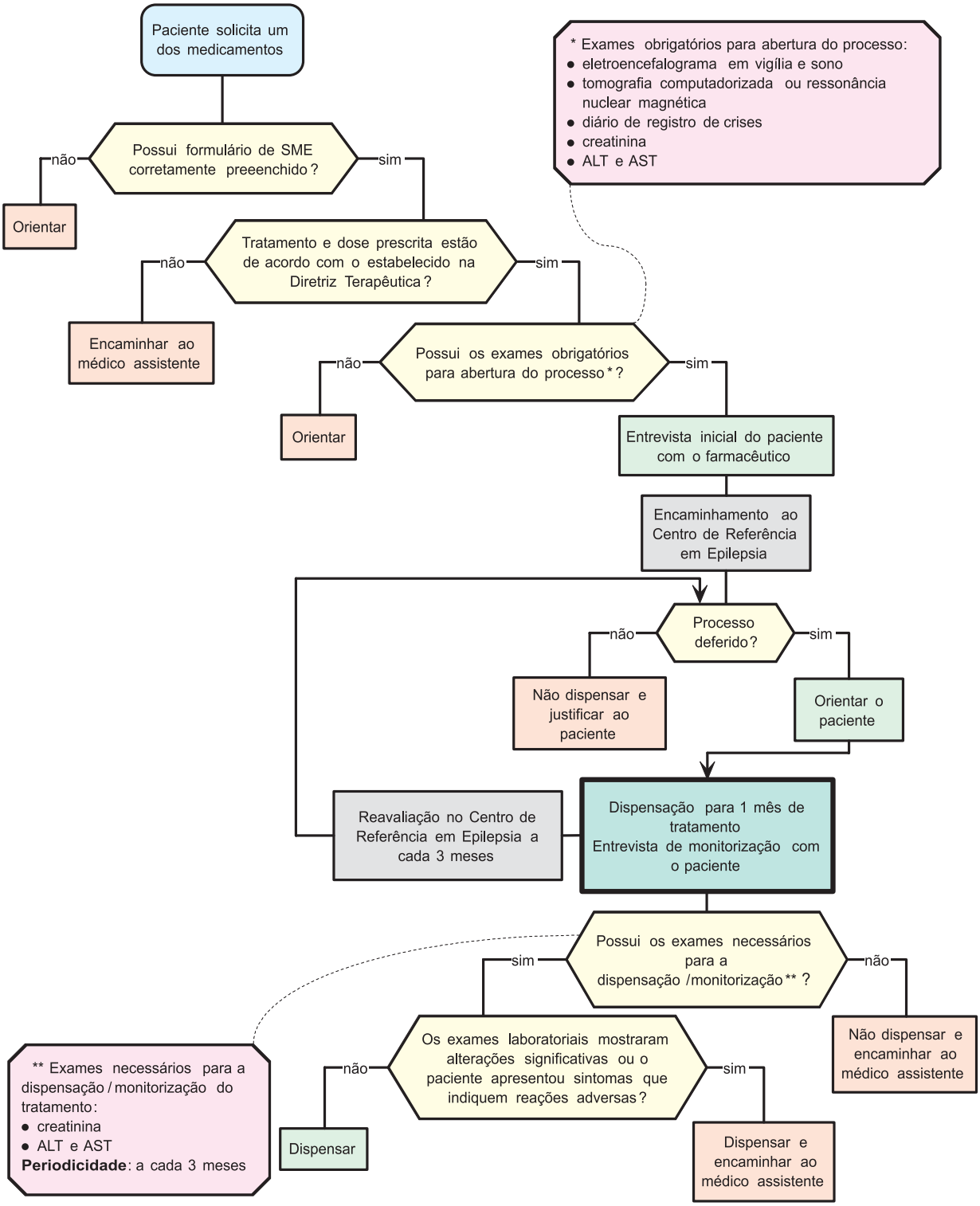
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma de Tratamento da Epilepsia Refratária
Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina e Vigabatrina



Fluxograma de Dispensação de Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina e Vigabatrina
Epilepsia Refratária



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Gabapentina** ☐ **Lamotrigina** ☐ **Topiramato** ☐ **Vigabatrina**

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 DA EPILEPSIA REFRATÁRIA.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o frasco protegido do calor, luz e umidade; evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome o comprimido ou cápsula inteiro, com um copo de água.
- Quando necessário, dissolva o medicamento em água, mas não guarde esta preparação para usar em outros horários. Certifique-se de que todo o medicamento dissolvido em água seja ingerido, não devendo restar sobras do pó no fundo do copo.
- Tome o medicamento de estômago cheio ou vazio.
- Procure não esquecer de tomar o medicamento e siga os horários e quantidades estabelecidas pelo médico.
- ☐ **Gabapentina:** em caso de esquecimento de uma dose, tomar logo que possível. Se faltar menos de 2 horas para a próxima tomada, tome imediatamente e aguarde 1 a 2 horas para tomar a próxima dose e volte a tomar no horário usual. Não tome a dose dobrada.
- ☐ **Lamotrigina, topiramato e vigabatrina:** em caso de esquecimento de uma dose, tomar logo que possível. Se faltar pouco tempo para próxima dose, pule esta dose e retorne ao horário usual de tomada. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento traz, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que tendem a desaparecer com o decorrer do tratamento.
  - ☐ Mais comuns para **gabapentina:** tonturas, tremores, sonolência, visão borrada, perda de memória, depressão, irritabilidade, mudanças de humor, dores no corpo.
  - ☐ Mais comuns para **lamotrigina:** incoordenação motora, reações alérgicas de pele, visão borrada, ansiedade, confusão, depressão, irritabilidade, tonturas, sonolência, mudanças de humor, náuseas, vômitos. Comunique imediatamente ao médico o aparecimento de reações alérgicas de pele.
  - ☐ Mais comuns para **topiramato:** cansaço, fraqueza, incoordenação, confusão, visão borrada, tonturas, alterações do ciclo menstrual, perda de memória, nervosismo, formigamentos, sonolência, dificuldade para falar, dor nas mamas (em mulheres), náuseas, tremores.
  - ☐ Mais comuns para **vigabatrina:** sonolência, cansaço, mudanças de humor, irritabilidade, agitação, visão borrada.
- Informe seu médico sobre o aparecimento destes ou de outros sintomas desagradáveis.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

- O tratamento só deve ser interrompido sob orientação médica, com diminuição das doses lentamente. A parada repentina pode causar reações desagradáveis.

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 a sua saúde.
- Informe ao médico se estiver em tratamento com outros medicamentos.

6. O USO DE BEBIDAS ALCÓOLICAS

- O uso de bebidas que contenham álcool deve ser evitado, pois pode causar aumento de reações desagradáveis provocadas pelo medicamento, como tonturas e sonolência.

7. ORIENTAÇÃO PARA MULHERES EM USO DE TOPIRAMATO

- Mulheres que fazem uso de medicamentos para evitar a gravidez (pílulas) devem utilizar outros métodos adicionais. O uso de topiramato pode reduzir a atividade da pílula anti-concepcional. **Consulte um ginecologista.**

8. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Visite sue médico regularmente para avaliação do progresso da terapia.
- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida, pois pode ocorrer tonturas, sonolência e visão borrada.
- Em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.
- ☐ **Para topiramato:** podem ocorrer formação de pedras nos rins, por isso tome bastante água durante o tratamento, no mínimo 2 litros por dia, exceto se a recomendação de seu médico for diferente.
- ☐ **Para lamotrigina e vigabatrina:** é aconselhável consultar um oftalmologista para revisão periódica, pois podem ocorrer anormalidades na visão.

9. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne a farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade;
  - exames laboratoriais a cada 3 meses: creatinina, ALT, AST

10. EM CASO DE DÚVIDAS

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

11. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Termo de Consentimento Informado

Lamotrigina, Vigabatrina, Gabapentina e Topiramato

Eu,_____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos **lamotrigina, vigabatrina, gabapentina e topiramato** para o tratamento da **epilepsia refratária**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição dos eventos convulsivos;
- melhora da qualidade de vida.

Fui também claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos adversos, contra-indicações e riscos.

- medicamentos classificados na gestação como:
  - categoria **C** (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): **lamotrigina, gabapentina, topiramato;**
  - categoria **D** (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): **vigabatrina.**
- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos componentes da fórmula;
- efeitos adversos podem ocorrer, de acordo com os diferentes medicamentos:
  - ☐ **Lamotrigina**: podem ocorrer reações alérgicas, com aparecimentos de lesões de pele potencialmente graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, estando relacionada com aumento de dose abrupta. Outros efeitos adversos incluem: Hematológicos: diminuição das células brancas, vermelhas (anemia) e plaquetas do sangue. Gastrointestinais: constipação ou diarréia, secura na boca, indigestão, náuseas, vômitos, dor abdominal, esofagite, pancreatite. Neurológicos: tontura, sonolência, dor de cabeça, irritabilidade, depressão, descoordenação, tremores, amnésia. Diversos: perda de peso, visão turva ou dupla, alterações no ciclo menstrual, febre.
  - ☐ **Vigabatrina:** principais efeitos adversos: **Hematológicos:** diminuição das células vermelhas do sangue. **Gastrointestinais:** constipação, secura na boca, náuseas, vômitos, dor de estômago. **Neurológicos:** tontura, dor de cabeça, depressão, confusão, nervosismo, dificuldade de concentração, sonolência, cansaço. **Diversos:** ganho de peso, crescimento da gengivas, visão dupla, reações alérgicas de pele.
  - ☐ **Gabapentina:** principais efeitos adversos: **Hematológicos:** diminuição das células brancas do sangue. **Gastrointestinais:** constipação, secura na boca, náuseas, vômitos. **Neurológicos:** tontura, sonolência, cansaço, depressão, confusão, nervosismo, descoordenação, amnésia. **Diversos:** ganho de peso, visão turva ou dupla, coceira na pele, rinite, bronquite, faringite, tosse e infecções respiratórias, edema periférico, febre.
  - ☐ **Topiramato**: principais efeitos adversos: **Gastrointestinais:** náuseas, dores abdominais. **Neurológicos:** tonturas, sonolência, cansaço, dificuldade de concentração ou atenção, nervosismo, irritabilidade, agressão, agitação, dificuldade de expressão verbal, confusão, depressão. **Diversos:** edema, diminuição da audição,

problemas para urinar, sangue na urina, febre, perda de apetite, coceiras, diminuição do apetite sexual ou impotência, alterações no ciclo menstrual, conjuntivite.

- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

Em caso de aparecimento de algum sintoma que indique uma reação adversa devo comunique-se com seu médico ou com o farmacêutico.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

☐ Lamotrigina
☐ Vigabatrina
☐ Gabapentina
☐ Topiramato

Paciente:		
Documento de identidade		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP	Telefone
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Esclerose Lateral Amiotrófica

Riluzol

Portaria SAS/MS nº 913, de 19 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é um distúrbio neurodegenerativo de origem desconhecida, progressivo e associado à morte do paciente em um tempo médio de 3 a 4 anos. Sua incidência estimada é de 1 a 2,5 indivíduos portadores para cada 100.000 habitantes/ano, com uma prevalência de 2,5 a 8,5 por 100.000 habitantes.

Estudos clínicos controlados demonstram a eficácia do riluzol em reduzir a progressão da doença e aumentar a sobrevida dos pacientes, especialmente nos estágios iniciais da doença[1,2].

Existe pouca informação sobre a farmacocinética do riluzol em pacientes com insuficiência hepática ou renal, sendo esta situação motivo de cautela na indicação. O riluzol foi liberado pelo FDA em 1995 para esta condição clínica[3].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

G12.2 Doença do neurônio motor

3. DIAGNÓSTICO: CRITÉRIOS DE *EL ESCORIAL* REVISADOS EM 1998

A ELA é definida pela evidência clínica, eletrofisiológica ou neuropatológica de degeneração de neurônios motores inferiores, associada à evidência clínica de degeneração de neurônios motores superiores e a uma evolução progressiva dos sinais ou sintomas em uma região ou para outras regiões do corpo. Não deve haver evidência eletrofisiológica, patológica ou radiológica de outros processos que possam explicar a degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores.

O diagnóstico clínico de ELA, sem confirmação patológica, pode ser categorizado em diferentes graus de certeza, dependendo da presença de sinais de disfunção dos neurônios motores superiores e inferiores na mesma região anatômica: tronco cerebral (neurônios motores bulbares), medula cervical, torácica e lombossacra (neurônios motores do corno anterior). Os termos “clinicamente definitiva” e “clinicamente provável” descrevem os níveis de certeza, baseando-se somente em critérios clínicos.

- ELA clinicamente definitiva: evidência de sinais de disfunção dos neurônios motores superiores e inferiores em 3 regiões;
- ELA clinicamente provável: evidência clínica de disfunção de neurônios inferiores e de neurônios motores superiores em pelo menos 2 regiões, com algum sinal de disfunção de neurônios motores superiores necessariamente em um nível mais cranial do que os sinais de disfunção dos neurônios motores inferiores;
- ELA clinicamente provável com apoio laboratorial: sinais clínicos de disfunção de neurônios motores inferiores e neurônios motores superiores são encontrados em somente uma região e há evidência eletromiográfica de disfunção de neurônios



Equipe Técnica: Paulo D. Picon, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Francisco Telechea Rotta
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

motores inferiores em pelo menos dois membros, desde que exames laboratoriais e de neuroimagem excluam outras possíveis causas.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os pacientes deverão ser avaliados e ter seu diagnóstico realizado em Centro de Referência em Assistência aos Portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica.

Para inclusão neste protocolo de tratamento, os pacientes deverão apresentar todos os itens abaixo:

- ter diagnóstico de ELA definida, provável ou provável com apoio laboratorial pelos critérios da Federação Mundial de Neurologia, revisados em 1998 (Critérios de *El Escorial*) [4-6];

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Serão desconsiderados deste tratamento todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos itens abaixo:

- insuficiência renal;
- insuficiência hepática;
- outra doença grave ou incapacitante, incurável ou potencialmente fatal;
- outras formas de doenças do corno anterior medular;
- eletroneuromiografia demonstrando bloqueio da condução motora ou sensorial;
- sinais de demência;
- situação potencial de gravidez e ou lactação;
- ter traqueostomia;
- estar necessitando de suporte ventilatório permanente.

6. TRATAMENTO

6.1. Fármaco

O riluzol é apresentado em comprimidos de 50 mg.

6.2. Esquema de Administração

Iniciar o tratamento com 50 mg duas vezes ao dia, por via oral, pelo menos 1 hora antes ou 2 após as refeições[7-9].

6.3. Benefícios Esperados com o Tratamento

O benefício esperado com o tratamento é o aumento do tempo médio de sobrevida em aproximadamente 3 meses.

7. MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento a longo prazo deverá ser realizado por neurologista clínico. Recomenda-se realizar[7,8,9]:

- controle hematológico;
- controle de enzimas hepáticas;
- refazer os controles anteriores sempre que se reiniciar tratamento;
- hemograma, plaquetas, ALT e AST 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.

8. CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO

- Quando ALT ou AST estiver 5 vezes acima do limite superior da normalidade;
- Quando ocorrer citopenia: leucócitos totais inferiores a 3.000/mm^3 e/ou neutrófilos inferiores a 1.500/mm^3 e/ou plaquetas inferiores a 100.000/mm^3, ou hemoglobina inferior a 10 g/dl.

9. CENTROS DE REFERÊNCIA E COMITÊ DE ESPECIALISTAS

Tendo em vista a complexidade do diagnóstico, tratamento e acompanhamento da ELA, os gestores estaduais do SUS deverão organizar, habilitar e cadastrar os Centros de Referência em Assistência aos Portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica. Estes Centros de Referência deverão ser responsáveis pelo

diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes.

Para a dispensação do medicamento, o Gestor Estadual deverá constituir um Comitê de Especialistas (com pelo menos dois neurologistas). Este Comitê será responsável pela avaliação dos casos em que a ELA foi diagnosticada e para os quais tenha sido prescrito o medicamento constante deste Protocolo. Esta avaliação é essencial para a dispensação do medicamento.

Os Centros de Referência deverão ser cadastrados em conformidade com as normas que seguem.

9.1. Exigências gerais

Os Centros de Referência em Assistência aos Portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica são, na sua área de abrangência, responsáveis pelo desenvolvimento de todo o processo assistencial referente à ELA, envolvendo o diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes, prescrição de medicamentos, orientação a familiares e cuidadores e o que mais for necessário à adequada atenção.

Para ser cadastrado como Centro de Referência em Assistência aos Portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica, o hospital deverá cumprir as seguintes exigências gerais:

- ser hospital geral, com número de leitos instalados e cadastrados pelo Sistema Único de Saúde igual ou maior a trezentos leitos;
- desenvolver trabalho de identificação da clientela vinculada à unidade, estabelecendo seu perfil e diagnóstico epidemiológico, identificando os principais agravos à sua saúde, planejando o processo de atenção para cada paciente de acordo com suas peculiaridades e cadastrando os portadores de ELA egressos da internação hospitalar inscrevendo-os num programa de acompanhamento ambulatorial e, eventualmente, de hospital-dia;
- desenvolver programas de desospitalização de pacientes crônicos;
- estar articulado, onde estiver implantado, com as equipes dos Programas de Atenção Básica e Saúde da Família;
- possuir grupos de apoio aos portadores de ELA, com ou sem parceria com outras instituições da sociedade civil organizada, que tenham por objetivo promover ações de melhoria da qualidade de vida.

9.2. Exigências específicas

Além das exigências gerais, o Centro de Referência deverá cumprir com as seguintes exigências específicas.

9.2.1. Instalações físicas

A área física do Centro deverá se enquadrar nos critérios e normas estabelecidas pela legislação em vigor ou outros ditames legais que as venham substituir ou complementar, a saber:

- Resolução nº 50, de 21 de fevereiro de 2002 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para Planejamento, Programação, Elaboração e Avaliação de Projetos Físicos de Estabelecimentos de Assistência à Saúde.
- Resolução nº 05, de 05 de agosto de 1993, do CONAMA – Conselho Nacional de Meio Ambiente.

Além da área geral do hospital e da estrutura destinada à modalidade de hospital-dia, o Centro deverá contar com área de Ambulatório para Assistência aos Portadores de Esclerose Lateral Amiotrófica/Neurologia, com, no mínimo, as seguintes instalações: sala de recepção e espera, secretaria, consultórios, sala para pequenos procedimentos, sala de utilidades/expurgo e almoxarifado.

9.2.2. Recursos humanos

O Centro deve contar com equipe interdisciplinar e multiprofissional de assistência ao portador de ELA, devidamente capacitada para esta modalidade de atenção, contemplando, minimamente:

- responsável técnico que deverá ser médico, com título de especialista (certificado reconhecido pela respectiva Sociedade Médica ou certificado de Residência Médica reconhecida pelo MEC na área) em neurologia;
- responsável pelo Serviço de Enfermagem que deverá ser enfermeiro
- auxiliares e técnicos de enfermagem, em número suficiente para o atendimento da demanda;
- equipe composta, no mínimo por: neurologista, psiquiatra, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, psicólogo, assistente social, fonoaudiólogo, nutricionista.

O Centro deve desenvolver programa permanente de treinamento de sua equipe de saúde, capacitando-a ao desenvolvimento das atividades previstas.

9.2.3. Materiais e equipamentos

O Centro deve possuir todos os materiais e equipamentos necessários, em perfeito estado de conservação e funcionamento, para assegurar a qualidade da assistência aos portadores de ELA, possibilitando diagnóstico, tratamento e acompanhamento médico e de enfermagem, atendimento fisioterápico com reabilitação funcional, terapia ocupacional, fonoaudiologia com reabilitação da voz, audição, deglutição e psicomotricidade, manejo psicológico, estimulação cognitiva e comportamental (individual/grupal) nutricional e dietético, além de orientação familiar e dos cuidadores.

9.2.4. Recursos diagnósticos

Como o diagnóstico clínico de ELA depende de exames complementares para descartar outros diagnósticos, os Centros de Referência deverão estar plenamente habilitados para avaliar os pacientes de acordo com os Critérios de *El Escorial*.

O Centro de Referência deverá contar, no mínimo, com:

- laboratório de análise clínicas: onde se realizem exames de bioquímica, hematologia, microbiologia, gasometria e líquidos orgânicos, inclusive líquor.
- eletroencefalografia;
- eletroneuromiografia;
- unidade de imagenologia (especialmente neuroimagem): raio X, ultra-sonografia, tomografia computadoprizada e ressonância nuclear magnética;
- anatomia patológica.

Obs.: Os exames de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética poderão ser realizados em serviços de terceiros, instalados dentro ou fora da estrutura ambulatório-hospitalar do Centro. Neste caso, a referência deve ser devidamente formalizada de acordo com o que estabelece a Portaria SAS nº 494, de 26 de agosto de 1999.

9.2.5. Rotinas de funcionamento e atendimento

O Centro deve possuir rotinas de funcionamento e atendimento escritas, atualizadas a cada 04 anos e assinadas por seu responsável técnico. As rotinas devem abordar todos os processos envolvidos na assistência – diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes portadores de ELA.

9.2.6. Registro de Pacientes

O Centro deve possuir um prontuário para cada paciente com as informações completas do quadro clínico e sua evolução, todas devidamente escritas, de forma clara e precisa, datadas e assinadas pelo profissional responsável pelo atendimento. Os prontuários deverão estar devidamente ordenados no Serviço de Arquivo Médico.

Informações mínimas do prontuário dos portadores de ELA: identificação do paciente, histórico clínico, laudo dos exames diagnósticos realizados, laudo de aplicação dos Critérios de *El Escorial* - 1998, descrição dos achados clínicos e laboratoriais que permitiram estabelecer o diagnóstico de ELA, relatório de evolução do paciente.

9.2.7. Orientação/treinamento

Além do programa de treinamento da equipe de saúde, o Centro deverá manter um programa permanente de orientação e treinamento de familiares e de cuidadores dos portadores de ELA, de forma a

capacitá-los a prover os cuidados básicos de saúde do paciente e a ser o elo de ligação entre a equipe de saúde e o paciente.

9.3. Manutenção do cadastro e descadastramento

Para manutenção do cadastramento, os Centros de Referência deverão, além de cumprir as normas estabelecidas no presente protocolo, garantir a sua estrita observância, especialmente quando de tratamento medicamentoso da doença. O descadastramento também poderá ocorrer se, após avaliação de seu funcionamento por meio de auditorias periódicas (MS/SMS/SES), o Centro de Referência deixar de cumprir qualquer um dos critérios estabelecidos nesta protocolo.

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação, do paciente ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bensimon G, Lacomblez L, Meiniger V, and ALS/riluzole study group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. N Engl J Med 1994;330:385-91.
2. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 1996;347:1425-31.
3. Wokke J. Riluzole. Lancet 1996;348:795-99.
4. World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease – El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurol Sci 1994;124:96-107.
5. Swash M, Leigh PN. Criteria for diagnosis of familial amyotrophic lateral sclerosis: European FALS Collaborative Group. Neuromusc Disord 1992;2:7-9.
6. World Federation of Neurology. El Escorial Revisited. Revised Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. www.wfnals.org/articles.elescorial1998criteria.htm
7. Drug Facts and Comparisons 2000. 54ed. St.Louis. Facts and Comparisons, 2000.
8. Hutchison TA & Shaban DR,(Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc. Greenwood Village, Colorado (105 – [2000])
9. USP DI 2000 – Information for Health Care Professional. 20ed. Englewood. Micromedex Inc. 2000. v.1

Ficha Farmacoterapêutica
Esclerose Lateral Amiotrófica - Riluzol

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Possui outras doenças diagnosticadas ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?
☐ insuficiência renal ➔ critério de exclusão
☐ insuficiência hepática ➔ critério de exclusão
☐ demência ➔ critério de exclusão
☐ outras _____

2.2. É gestante ou está amamentando? ☐ não ☐ sim ➔ critério de exclusão

2.3. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.4. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames*	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data							
Hemoglobina							
VCM							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
AST							
ALT							

* Após o primeiro ano de tratamento, a periodicidade dos exames fica a critério médico.

3.1. Apresentou valores alterados?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.2. Apresentou valores de ALT ou AST 5 vezes maior o limite da normalidade ou citopenia?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente (critério de suspensão do tratamento)

3.3. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas

1) náuseas, 2) vômitos 3) fraqueza, 4) tonturas, 5) formigamentos, 6) diarréia, 7) perda de apetite, 8) vertigens, 9) sonolência, 10) dor abdominal, 11) prisão de ventre

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro



3.4. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

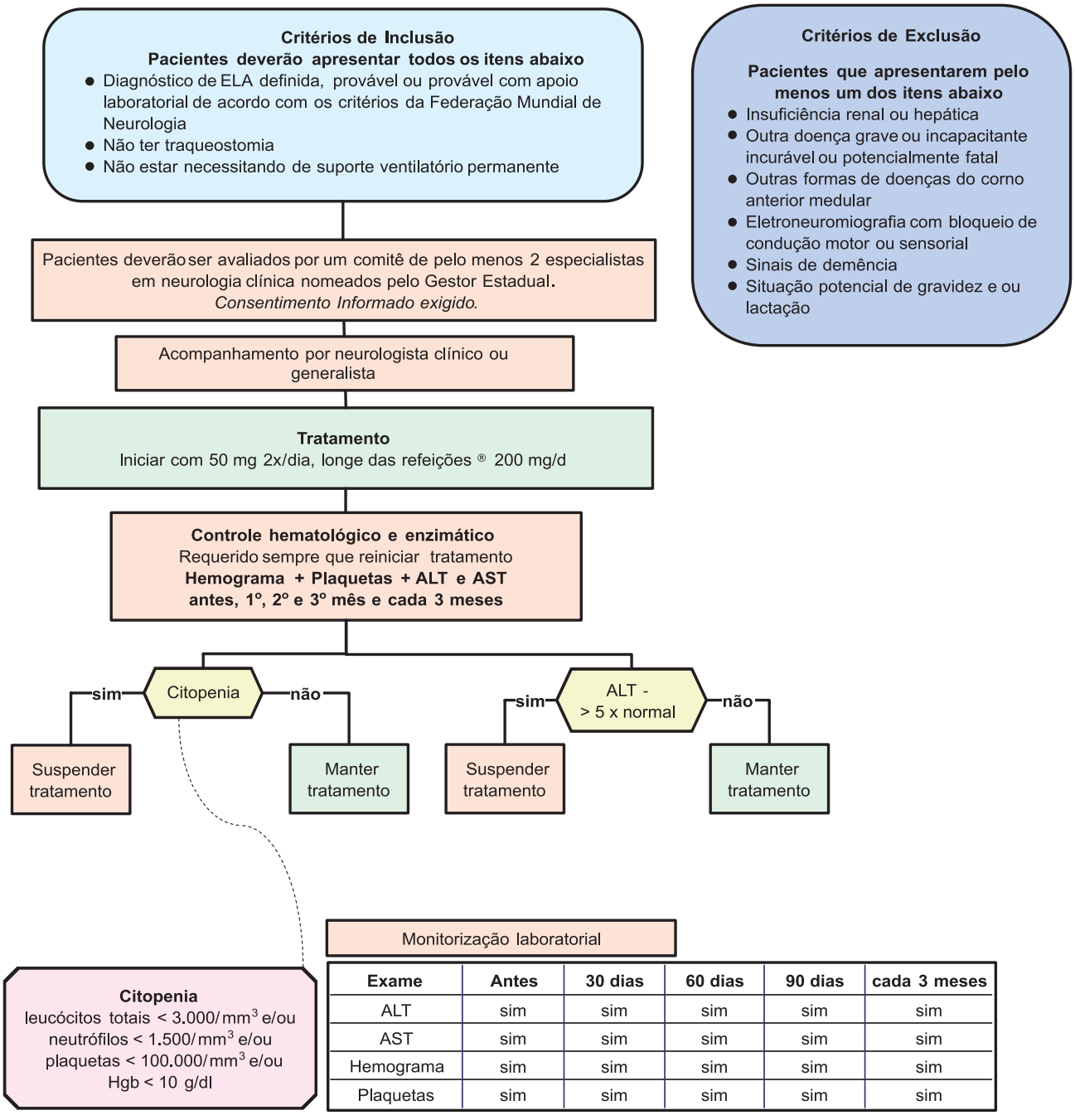
Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

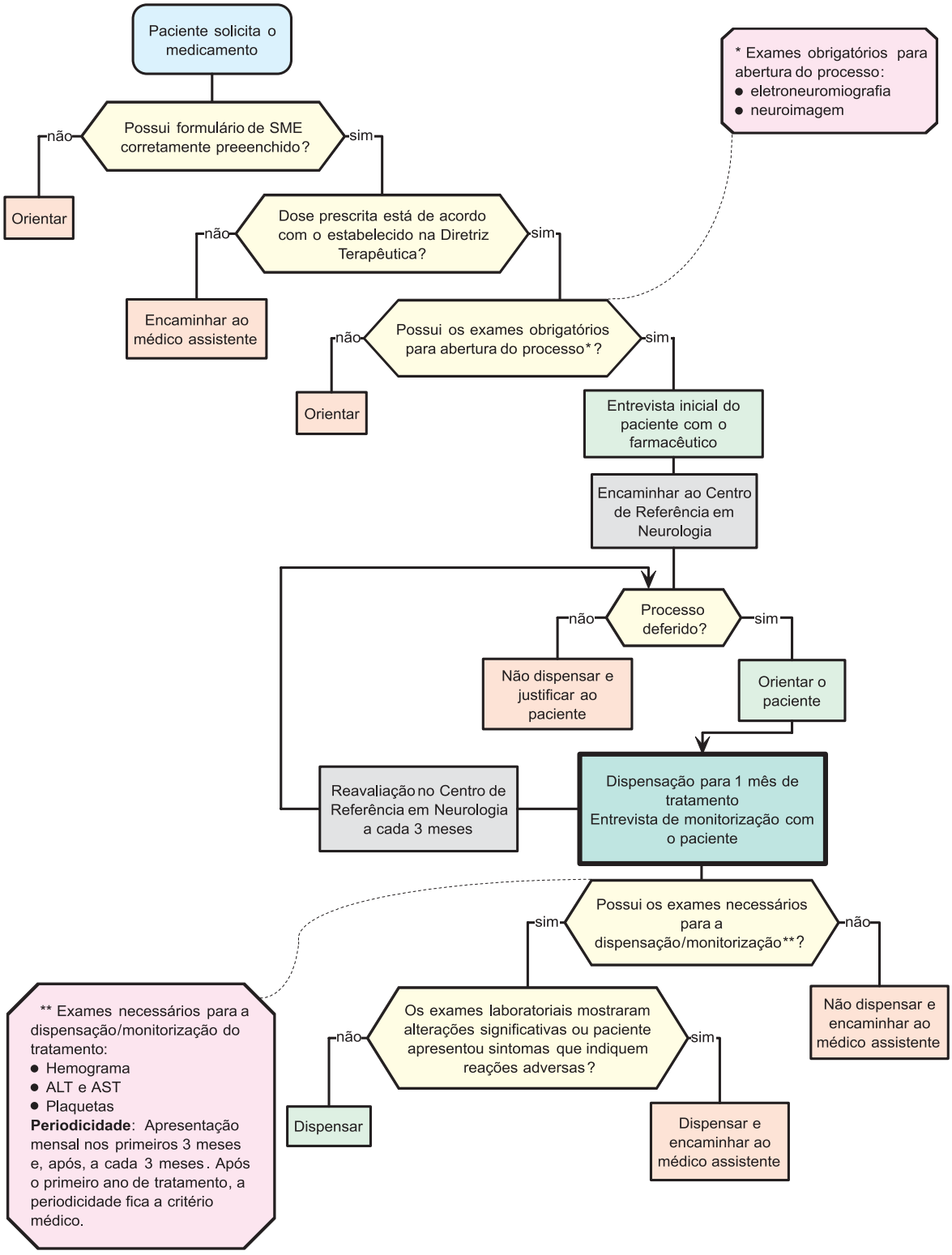
Fluxograma de Tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica
Riluzol



Monitorização laboratorial

Exame	Antes	30 dias	60 dias	90 dias	cada 3 meses
ALT	sim	sim	sim	sim	sim
AST	sim	sim	sim	sim	sim
Hemograma	sim	sim	sim	sim	sim
Plaquetas	sim	sim	sim	sim	sim

Fluxograma de Dispensação de Riluzol
Esclerose Lateral Amiotrófica



Guia de Orientação ao Paciente
Riluzol

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

SEGUINDO AS DICAS VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE CONSEGUIR MELHORAS COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA .

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o frasco 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.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos (sem mastigar ou triturar) uma hora antes ou duas horas após as refeições para garantir uma 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 dobrada**.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- As principais reações são náuseas, vômitos, fraqueza, tonturas, formigamentos, diarréia, perda de apetite, sonolência, dor abdominal e prisão de ventre.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento, comunique ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam do Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. 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 a sua saúde.

5. 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.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcóolicas durante o tratamento.
- Evite dirigir ou operar máquinas pelo menos no início do tratamento, pois pode haver problemas de tonturas e sonolência.
- Em caso de sensação de febre, seu médico deve ser informado imediatamente.



7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
  - exames de laboratório: hemograma, plaquetas, ALT e AST. Serão exigidos nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, a cada 3 meses. Após o primeiro ano de tratamento, a periodicidade dos exames fica a critério médico.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Termo de Consentimento Informado
Riluzol

Eu _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos adversos, relacionados ao uso do medicamento **riluzol** para o tratamento da **esclerose lateral amiotrófica**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico_____ (nome do médico que prescreve).

Expresso, também, minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios no tratamento da esclerose lateral amiotrófica:

- melhora de sintomas;
- redução morbimortalidade.

Fui, também, claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos adversos, contra-indicações, riscos e advertências:

- medicamento classificado na gestação como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicação para portadores de hipersensibilidade ao riluzol ou a qualquer um de seus componente;
- efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, fraqueza, tonturas, formigamentos, diarréia, perda de apetite, vertigens, sonolência, dor abdominal e prisão de ventre;
- possibilidade de ocorrer alterações da função hepática, com aumento das transaminases (AST e ALT);
- neutropenia importante foi relatada em 3 pacientes (entre 4.000 usuários);
- precaução deve ser tomada em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática.

Estou ciente que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:	
Documento de identidade:	
Sexo: Masculino	Idade:
Endereço:	
Cidade:	CEP Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):	
Documento de identidade do responsável legal:	

_____

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone

_____ _____

Assinatura e carimbo do médico Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Esclerose Múltipla – Forma Clínica "Surto-Remissão"

Interferon Beta-1a ou 1b e Acetato de Glatiramer

Portaria SAS/MS nº 97, de 22 março de 2001.



1. INTRODUÇÃO

Esclerose múltipla é uma doença de caráter geralmente progressivo na qual a inflamação e a desmielinização da substância branca do sistema nervoso central resultam em vários sinais e sintomas neurológicos. Após 10 anos do início dos sintomas, 50% dos pacientes estarão inaptos para as atividades domésticas e de trabalho[1]. Apesar de ser considerada uma doença auto-imune, a resposta clínica aos imunossupressores tem sido desapontadora[2]. A introdução recente de imunomoduladores como o interferon (IFN) beta reduziu a freqüência e a severidade das recidivas e, talvez, da progressão da doença[3]. Em pacientes ambulatoriais portadores da forma "surto-remissão", o interferon beta 1a ou 1b diminui a freqüência dos surtos[4,5]. Apesar de 10% dos pacientes apresentarem evolução favorável, recomenda-se iniciar tratamento o mais precocemente possível em todos os casos. Entretanto, na forma progressiva da doença, as evidências da eficácia deste tratamento são apenas de pequenas séries de casos[6].

O advento de acetato de glatiramer representou um avanço, sendo recomendado como medicamento de escolha para casos de falha ao interferon, seja por ausência de resposta clínica, seja por efeitos adversos. Ensaios clínicos apresentam um perfil de tolerância muito bom, sem alterações laboratoriais ou efeitos adversos endocrinológicos descritos[7,8].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

G35 Esclerose Múltipla

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo os pacientes que atenderem aos seguintes critérios:

- ser portador de esclerose múltipla definitiva caracterizada clinica ou laboratorialmente pelos critérios de Poser e colaboradores[9];
- ter idade entre 18 e 50 anos;
- ser portador de esclerose múltipla – forma definida clinicamente como "surto-remissão";
- doença caracterizada como ativa pela história clínica e ou por neuroimagem com ressonância nuclear magnética;
- apresentar pontuação na escala EDSS (Escala Expandida do Estado de Disfunção) de zero a no máximo 6,5, ou seja, ter capacidade de deambular sem ajuda[10];
- ter apresentado pelo menos 2 surtos antes do início do tratamento;
- demonstrar capacidade (paciente ou familiar) de assegurar que a adesão ao tratamento será mantida e que a monitorização dos efeitos adversos será adequada-

Equipe Técnica: Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Sérgio Haussen
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

mente realizada tanto pela família como pelo médico neurologista prescritor;
- ter sido avaliado por neurologista em centro especializado em esclerose múltipla credenciado pelo Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla e pelo Gestor Estadual;
- terem sido excluídas outras doenças que possam se assemelhar à esclerose múltipla.

Obs.: Para pacientes entre 12 e 18 anos, apenas o tratamento com acetato de glatiramer pode ser considerado.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos itens abaixo:

- ser portador de esclerose múltipla – forma progressiva;
- ser portador de Esclerose Múltipla – forma "surto-remissão" caracterizada como doença muito avançada e com pontuação na escala EDSS maior do que 6,5.
- ser do sexo feminino sem possibilidade de contra-concepção adequada;
- apresentar depressão grave: nestes casos, deve ser considerado somente o tratamento com acetato de glatiramer, sendo contra-indicado o interferon.

5. CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se a criação de centros de referência a serem habilitados/cadastrados pelo Gestor Estadual para avaliação diagnóstica e quantificação da disfunção realizadas por neurologistas clínicos cuja aferição será considerada imprescindível para a dispensação dos medicamentos.

6. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora sintomática;
- Diminuição da freqüência e severidade das recidivas;
- Redução do número de internações hospitalares.

7. TRATAMENTO

7.1. Fármacos

7.1.1. Interferon Beta

Existem três diferentes produtos disponíveis contendo interferon beta recombinante: IFN beta-1b, IFN beta-1a de utilização intramuscular e IFN beta-1a de utilização subcutânea. O IFN beta-1a é a forma glicosilada, mais semelhante ao IFN humano e mais hidrossolúvel. Estudo recente demonstrou a superioridade do IFN beta-1b sobre a resposta de marcadores plasmáticos da atividade do interferon[11]. Entretanto não há evidência de que estes achados se traduzam em superioridade clínica[12]. Assim, adotamos que as diferentes formas comerciais de interferon beta têm eficácia clínica semelhante para o tratamento da esclerose múltipla.

7.1.2. Acetato de Glatiramer

O acetato de glatiramer existe na apresentação de ampolas com 20 mg para injeção subcutânea, sendo esta a **única** via de administração. Não pode ser usado por outras vias (intramuscular ou intravenosa).

7.2. Esquemas de administração

Serão aceitos os seguintes esquemas terapêuticos com interferon beta:

Produto	Dose	Via	Intervalo	Conteúdo de IFN beta
IFN beta-1b	8 MUI	subcutânea	a cada 2 dias	250 µg
IFN beta-1a	6 MUI	subcutânea	3 vezes/semana	22 µg
IFN beta-1a	12 MUI	subcutânea	3 vezes/semana	44 µg
IFN beta-1a	6 MUI	intramuscular	uma vez/semana	30 µg

Obs.: O IFN beta 1a, na dose subcutânea de 3 milhões de UI, era utilizado 3 vezes por semana durante o período de transição para a dose de 44 μg ou para o ajuste gradativo da dose em pacientes que não toleravam de imediato a administração de 44 μg; entretanto foi recentemente retirado do mercado pelo fabricante e por isso suprimido deste protocolo de tratamento.

Será aceito o seguinte esquema terapêutico com acetato de glatiramer:

Produto	Dose	Via	Intervalo
acetato de glatiramer	20 mg	subcutânea	Aplicação diária

7.3. Tempo de Tratamento

Uma vez iniciado, o tratamento deverá ser mantido por tempo indeterminado[12,13].

7.4. Critério de Interrupção

Não há critérios definitivos na literatura para decidir sobre a suspensão do tratamento. O uso deve ser interrompido em caso de aparecimento de efeitos adversos graves[12,13]. Depressão, hepatite e hipersensibilidade são efeitos adversos potenciais.

8. MONITORIZAÇÃO

Não há necessidade de exame do líquor ou de ressonância nuclear magnética para o acompanhamento clínico dos pacientes.

Recomenda-se hemograma e provas de função hepática mensais nos primeiros 6 meses e, após, a critério clínico.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudick RA. Disease Modifying drugs for relapsing-remitting multiple scleorsis and future directions for multiple sclerosis therapeutics. Arch Neurol 1999;56:1079-84
2. Giovannoni G, Miller DH. Multiple Sclerosis and its treatment. J R Coll Physicians Lond 1999;33:315-22
3. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta -1a Subcutaneouly in Multiple Sclerosis). Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. Lancet 1998;352:1498-504
4. van Oosten BW, Truyen L, Barkhof F, Polman CH. Choosing drug therapy form multiple sclerosis. An update. Drugs. 1988;56:555-69
5. Rice GP, Oger J, Duquette P, Francis GS, Bèlanger M, Laplante S, et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 1999;26:276-82.
6. Patti F, L'Episcopo MR, Cataldi ML, Reggio A. Natural interferon-beta treatment of relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis patients. A two year study. Acta Neurol Scand 1999;100:283-9.
7. Johnson KP. Therapy of relapsing forms. In: Burks JS, Johnson KP. Multiple Sclerosis. Demos Med. Plubish.Inc. New York. 2000
8. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsin multiple sclerosis patients observed for 6 years. Multiple Sclerosis 2000;6:255-66.
9. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, FRCP, Davis FA, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-31.
10. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-52 .
11. Deisenhammer F, Mayringer I, Harvey J, Dilitz E, Gasse T, Stadlbauer D, et al. A comparative study of the relative bioavailability of different interferon beta preparations. Neurology 2000;54:2055-60.
12. RederAT, Antel JP. Injecting rationale into interferon-B therapy. Neurology 2000;54:2034-5.
13. Tilbery CP, Moreira MA, Mendes MF, Lana-Peixoto MA. Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. O Consenso do BCTRIMS. Recomendações quanto ao uso de drogas imunomoduladoras na esclerose múltipla. Arq. Neuropsiquatr. 2000;58:769-76.

Ficha Farmacoterapêutica

Esclerose Múltipla - Interferon Beta-1a ou 1b e Acetato de Glatiramer

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Apresenta pontuação acima de 6,5 na escala EDSS?

☐ não

☐ sim ➔ Critério de exclusão do protocolo de tratamento. Não continuar entrevista e justificar ao paciente

2.2. Possui história de depressão grave?

☐ não

☐ sim ➔ Critério de exclusão para uso de interferon. Considerar tratamento com acetato de glatiramer

2.3. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

2.4. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.5. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
- ☐ não
- ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês
Data							
Hemoglobina							
VCM							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
ALT							
AST							

Exames	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
Hemoglobina						
VCM						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
ALT						
AST						

Obs.: *Apresentação obrigatória nos primeiros 6 meses. Após, a necessidade dos exames deve ser avaliada pelo médico especialista no Centro de Referência.

3.1. Apresentou alterações nos exames laboratoriais?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas ?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Interferon beta 1a e 1b:1) taquicardia, 2) desmaios, 3) dor de cabeça, 4) letargia, 5) convulsões, 6) labilidade emocional, 7) ansiedade, 8) idéias suicidas, 9) sonolência, 10) agitação, 11) confusão, 12) diarréia, 13) perda de peso, 14) fraqueza, 15) sintomas de tipo gripal (febre, náuseas, dores musculares), 16) dispnéia, 17) sinusite, 18) desordens menstruais, 19) depressão, 20) insônia, 21) dor torácica, 22) hipertensão, 23) cistite, 24) queixas gastrointestinais, 25) alopecia, 26) náuseas, 27) vômitos.

Acetato de glatiramer: 1) taquicardia, 2) ansiedade, 3) depressão, 4) tonturas, 5) urticária 6) eritema, 7) tremores, 8) falta de ar, 9) dor no peito, 10) sudorese.

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

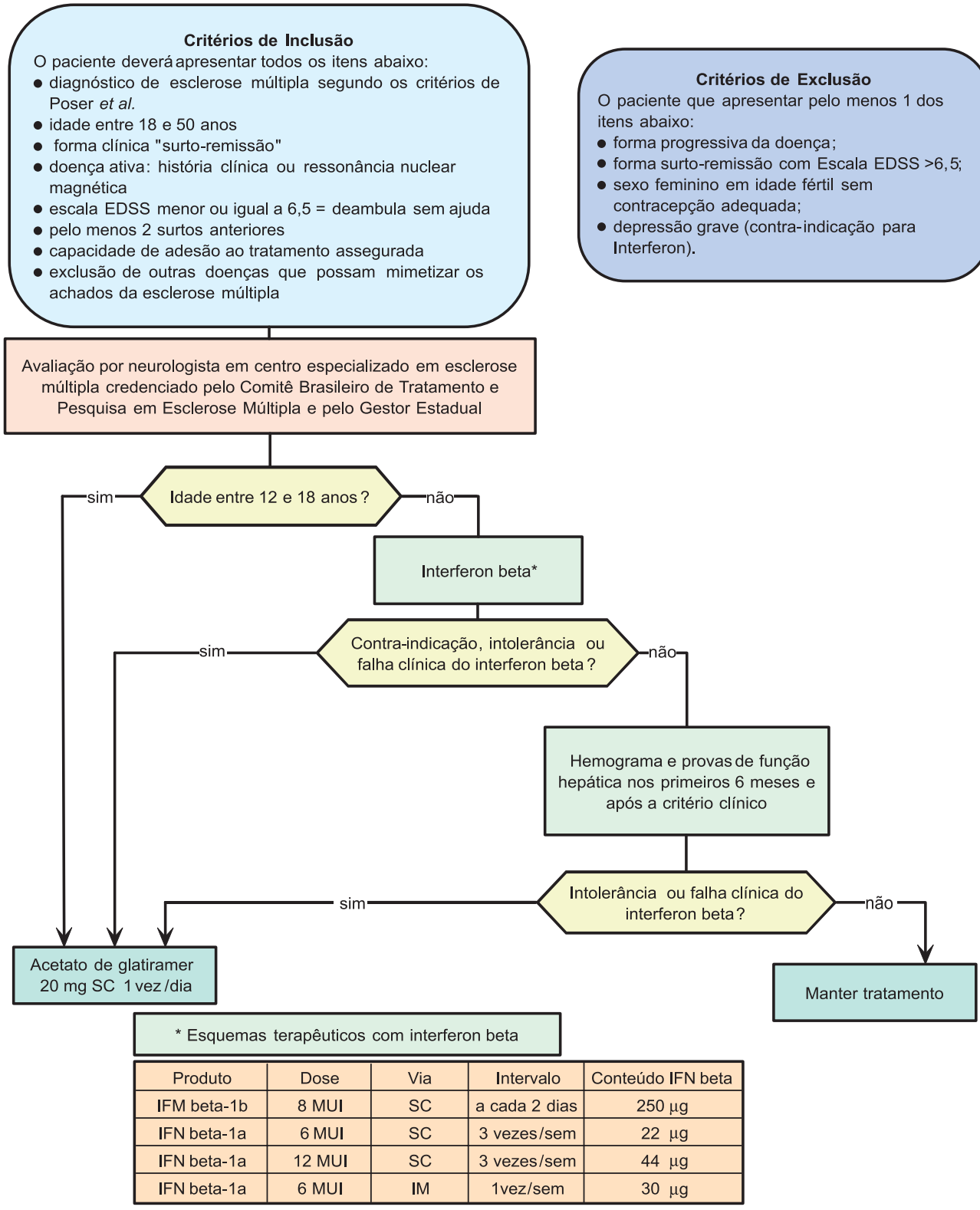
Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma de Tratamento da Esclerose Múltipla
Interferon Beta-1a e 1b e Acetato de Glatiramer

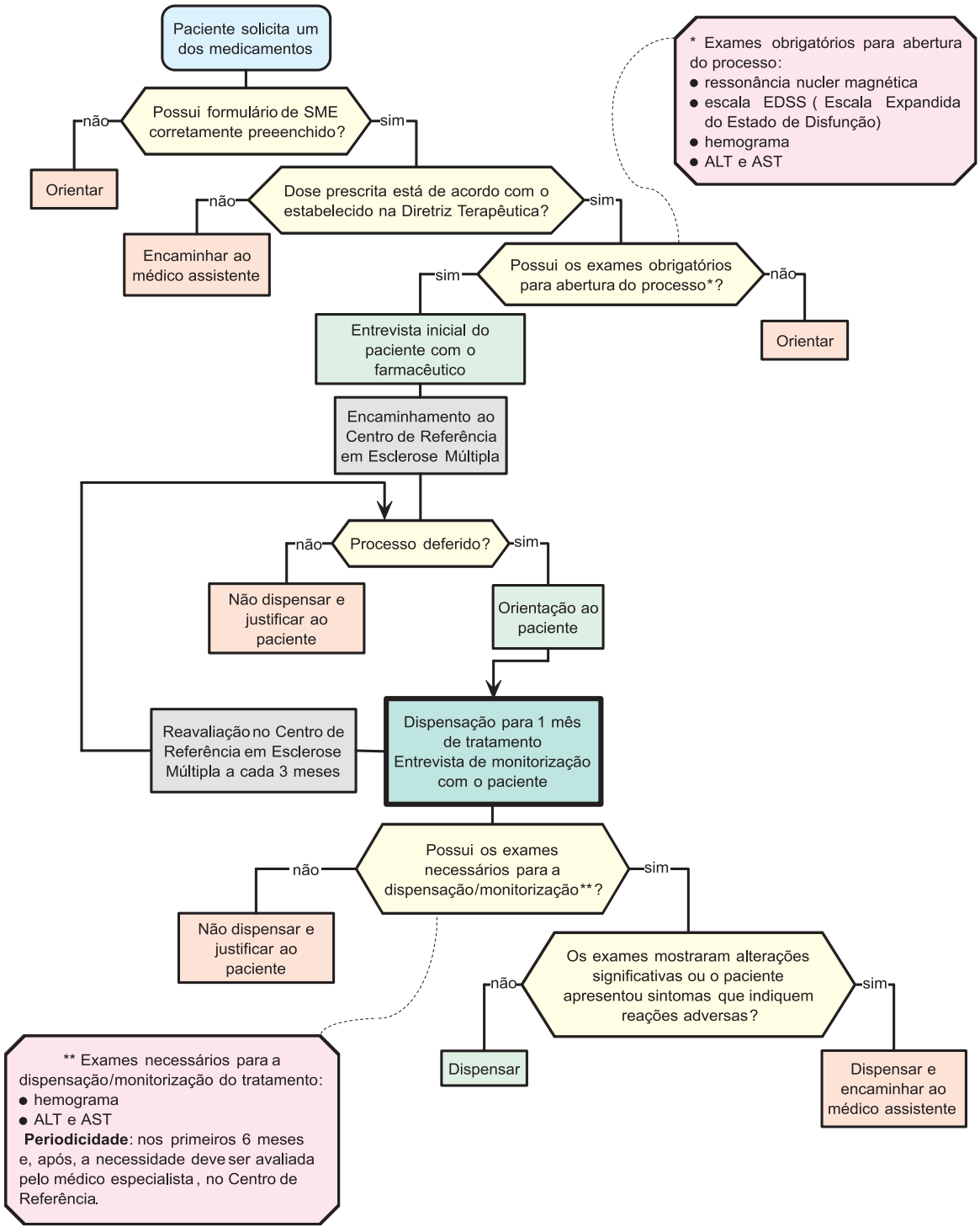


* Esquemas terapêuticos com interferon beta

Produto	Dose	Via	Intervalo	Conteúdo IFN beta
IFM beta-1b	8 MUI	SC	a cada 2 dias	250 µg
IFN beta-1a	6 MUI	SC	3 vezes/sem	22 µg
IFN beta-1a	12 MUI	SC	3 vezes/sem	44 µg
IFN beta-1a	6 MUI	IM	1vez/sem	30 µg

Fluxograma de Dispensação de Interferon Beta-1a e 1b e Acetato de Glatiramer
Esclerose Múltipla

Obs.: Para pacientes entre 12 e 18 anos, apenas o tratamento com acetato de glatiramer pode ser considerado.



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Interferon Beta-1a** ☐ **Interferon Beta-1b** ☐ **Acetato de Glatiramer**

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DA **ESCLEROSE MÚLTIPLA.**

1. SOBRE O MEDICAMENTO

- O medicamento não cura a doença, apenas retarda o aparecimento dos sintomas da esclerose múltipla.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- ☐ **Interferon beta-1a:** guarde-o no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelado. O medicamento pode também ficar em temperatura ambiente por no máximo 30 dias, em lugar seco e livre de calor.
- ☐ **Interferon beta-1b**: guarde-o no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelado. O medicamento pode também ficar em temperatura ambiente por no máximo 7 dias, em lugar seco e livre de calor.
- ☐ **Acetato de glatiramer**: guarde-o no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelado. As ampolas com água esterilizada para a reconstituição do pó não precisam ser mantidas no refrigerador.
- Não retire da embalagem, pois os medicamentos devem ser protegidos da luz.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance de crianças.

3. NA HORA DE APLICAR A INJEÇÃO

- Observe as normas básicas para aplicação da injeção; procure orientação de um profissional de enfermagem ou de seu médico.
- Respeite os horários de aplicação das injeções.
- Retire o medicamento do refrigerador 30 a 60 minutos antes de realizar a aplicação. O medicamento não deve estar gelado no ato da aplicação. Não utilize calor para provocar o aquecimento, apenas deixe que naturalmente o frasco chegue à temperatura do ambiente.
- Dissolva o pó em água esterilizada na hora do uso; verifique se o pó foi totalmente dissolvido. Se observar que algumas partículas não dissolveram, não use a preparação. Prepare uma nova porção.
- ☐ **Interferon beta-1a**: As injeções devem ser aplicadas subcutaneamente ou por via intramuscular; assim como a dose, a via de aplicação deve ser definida pelo seu médico. O medicamento, depois de preparado deve ser usado o quanto antes; se não for aplicá-lo em seguida, mantenha-o na geladeira e utilize-o no máximo dentro de 6 horas. Se você usa o medicamento 1 vez na semana e esqueceu uma dose, aplique-a assim que lembrar. Aplique a próxima dose no horário usual. Se faltarem menos de 2 dias para a próxima dose usual, converse com seu médico.
- ☐ **Interferon beta-1b**: As injeções devem ser aplicadas subcutaneamente a cada 2 dias. O medicamento depois de preparado, deve ser usado o quanto antes; se não for aplicá-lo em seguida, mantenha-o na geladeira e utilize-o no máximo dentro de 3 horas. Evite aplicar as injeções no mesmo local em curtos períodos. Aplicações pela via subcutânea podem ser feitas alternadamente nos quadris, no abdômen e nas coxas. Em caso de esquecimento de uma dose, aplique-a assim que lembrar. Aplique a próxima dose no horário usual. **Não aplique a dose dobrada**.



- ☐ **Acetato de glatiramer**: As injeções devem ser aplicadas subcutaneamente. Não podem ser usadas as vias intramuscular e intravenosa. Procure aplicar o medicamento na mesma hora a cada dia. Evite aplicar as injeções no mesmo local em curtos períodos. Aplicações pela via subcutânea podem ser feitas alternadamente nos braços, nos quadris, no abdômen e nas coxas. Só abra o frasco na hora do uso e descarte a porção que não foi usada. Em caso de esquecimento de uma dose, aplique-a assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima aplicação, aguarde e aplique somente a dose do próximo horário. **Não aplique a dose dobrada.**

4. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- ☐ **Interferon beta-1a**: podem ocorrer desmaios, sangramentos, roxões, mudança de humor, febre, calafrios, dores musculares, náuseas, diarréia, dor de cabeça, dor ou desconforto no local de aplicação da injeção.
- ☐ **Interferon beta-1b**: podem ocorrer depressão, ansiedade, confusão, mudanças no ciclo menstrual, diarréia, prisão de ventre, vômitos, dor de estômago, tonturas, nervosismo, batimentos irregulares do coração, febre, calafrios, dores musculares, dor de cabeça, cansaço, fraqueza. No local de aplicação da injeção podem ocorrer dor, coceira e vermelhidão.
- ☐ **Acetato de glatiramer**: alguns minutos após aplicação do medicamento podem ocorrer aperto no peito ou garganta, calorões, ansiedade, aceleração do coração e respiração ofegante. Estas reações tendem a diminuir logo em seguida e, no decorrer do tratamento, vão se tornando menos freqüentes. SE AS REAÇÕES SE TORNAREM MUITO SEVERAS E NÃO DIMINUIREM NO DECORRER DO TRATAMENTO, CONSULTE SEU MÉDICO. No local de aplicação da injeção podem ocorrer dor, coceira e vermelhidão. Outros efeitos adversos são tonturas, náuseas, cansaço, fraqueza.
- Se estes ou outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

5. 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 a 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

- Utilize métodos para evitar a gravidez. Informe a seu médico se você engravidar ou estiver amamentando.
- ☐ **Acetato de glatiramer**: procure evitar exposição ao sol e raios ultravioletas ou utilize cremes com fator de proteção solar durante o tratamento. Alguns pacientes podem desenvolver reações alérgicas quando expostos à luz solar.

8. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade;
  - exames de laboratório: **hemograma, ALT e AST**.

9. EM CASO DE DÚVIDAS

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

10. OUTRAS INFORMAÇÕES

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.

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



Termo de Consentimento Informado

Interferon Beta-1a, Interferon Beta-1b, Acetato de Glatiramer

Eu,_____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos **acetato de glatiramer, interferon beta-1a** e **interferon beta-1b**, para o tratamento da **esclerose múltipla**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora sintomática;
- diminuição da freqüência e severidade das recidivas;
- redução do número de internações hospitalares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

Interferon beta-1a e 1b:

- medicamentos classificados na gestação como categoria C (significa que risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- interferon beta-1a ou 1b devem ser evitados durante a lactação, uma vez que não existem trabalhos avaliando a sua segurança nesta situação;
- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) a interferon beta natural ou recombinante, albumina humana ou outro componente da formulação e a produtos derivados da bactéria *Echerichia coli*;
- precaução deve ser tomada em pacientes com depressão e/ou ideação suicida, com supressão de medula óssea, com doenças cardiovasculares e pulmonares, pacientes diabéticos propensos a cetoacidose diabética, alterações neuropsiquiátricas ou convulsões, doença renal ou hepática e infecções por herpes zóster;
- efeitos adversos relatados são reações locais no sítio de administração (até 80%), sintomas de tipo gripal, desordens menstruais, depressão (inclusive com ideação suicida), ansiedade, fadiga, perda de peso, tonturas, letargia, insônia, sonolência, palpitações, dor torácica, desordens vasculares periféricas, pressão alta, insuficiência cardíaca, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, discrasias sangüíneas, falta de ar, laringite, sinusite, cistite, queixas gastrointestinais, convulsões, dor de cabeça e alterações das enzimas hepáticas;
- risco de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Acetato de glatiramer:

- medicamento classificado na gestação como categoria B (significa que risco para o bebê é pouco provável e os benefícios potenciais provavelmente sejam maiores que os riscos);
- medicamento contra-indicado em casos de hipersensibilidade (alergia) a componentes da formulação;
- efeitos adversos comuns (>10%) são dor e irritação no local da injeção, dor no peito (até 26%) e dores difusas;
- outros efeitos relatados (entre 1 e 10%) são taquicardia, vasodilatação, ansiedade, depressão, tonturas, eritema, urticária, eosinofilia, tremores, dispnéia, sudorese;
- o risco de superdosagem é pequeno e, quando ocorre, é bem tolerado.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

☐ interferon beta-1a
☐ interferon beta-1b
☐ acetato de glatiramer

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

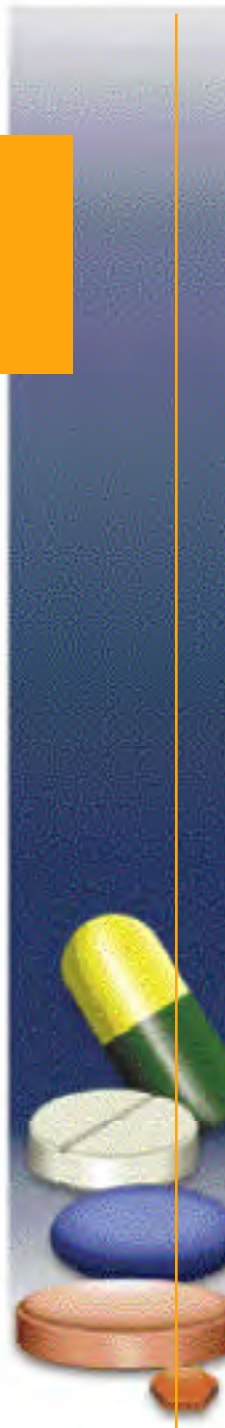
1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Espasticidade Focal Disfuncional

Toxina Tipo A de *Clostridium Botulinum*



Consulta Pública SAS/MS nº 11, de 05 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A espasticidade e suas desordens motoras relacionadas são caracterizadas por uma hiperatividade disfuncional muscular que contribui para dor e incapacidade, sendo um distúrbio freqüente nas lesões congênitas ou adquiridas do sistema nervoso central (SNC), afetando milhões de pessoas em todo o mundo[1]. A definição mais aceita da espasticidade é que se trata de uma desordem motora caracterizada pelo aumento do reflexo tônico de estiramento velocidade dependente, com exacerbação dos reflexos tendinosos, resultado do aumento reflexo de estiramento, como um dos componentes da síndrome do neurônio motor superior[2,3].

A hipertonia espástica é uma das conseqüências mais incapacitantes dos traumatismos crânio-encefálicos (TCE), acidentes vasculares cerebrais (AVC), paralisia cerebral, traumas raquimedulares, doenças degenerativas medulares e lesões por anóxia cerebral. Compromete 67% dos portadores de lesão medular[4], 60% dos portadores de paralisia cerebral[5], 84% dos portadores de TCE[6]. Está associada à redução do estado funcional em grande proporção de pacientes com AVC[7].

Prejudica o uso funcional dos sistemas motores, limita a amplitude de movimento articular e provoca dor. Ela pode causar aumento da incapacidade por afetar o posicionamento confortável do indivíduo e prejudicá-lo nas tarefas de vida diária, como alimentação, locomoção, transferências, cuidados de higiene e mesmo o dormir. Quando não tratada, causa contraturas, rigidez, luxações, dor e deformidades. A hiperatividade muscular também está associada a um aumento do gasto energético metabólico. Existem alguns aspectos positivos da espasticidade. Ela pode manter o tônus e a massa muscular. O aumento da massa muscular sobre certas proeminências ósseas diminui o risco de escaras, e da incidência de osteoporose bem como auxilia no esvaziamento reflexo da bexiga e do intestino neurogênico. Por aumentar o tônus muscular, pode estabilizar articulações, melhorando a postura e auxiliando no sentar e nas transferências. A espasticidade não é uma situação clínica para ser completamente eliminada, mas, sim, modulada.

Quatro princípios devem ser levados em consideração no tratamento da espasticidade:

- não existe um tratamento de cura definitiva da lesão;
- o tratamento apresenta múltiplos enfoques visando a diminuição da incapacidade;
- o tratamento deve estar inserido em um programa de reabilitação;
- o tempo de tratamento deve ser baseado na evolução funcional.

O uso da toxina botulínica (TBA) na espasticidade iniciou há mais de uma década, porém os estudos iniciais, na sua maioria, envolviam múltiplos diagnósticos, músculos isolados, doses baixas e fixas e instrumentos não validados para medida de tônus e seguimento. Mais recentemente, vêm sendo realizados estudos[8-10] com padrões de músculos injetados

Equipe Técnica: Carlos Alberto Issa Musse, Carlos Roberto de Mello Rieder, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Carlos Alberto Issa Musse
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

mais definidos, combinações de sinergistas, doses maiores, diluição padrão, seleção mais adequada de pacientes e utilização de técnica de localização. Outro aspecto importante foi a melhora na descrição dos seguimentos com incorporação de metas específicas para pacientes e medidas fisiológicas[11].

Crianças com paralisia cerebral têm a hipertonia espástica como uma de suas características e um de seus problemas funcionais. Correlação entre a progressão das deformidades e o prognóstico cirúrgico e funcional já foi demonstrada[12-14]. A maioria dos estudos placebo-controlados em crianças com espasticidade em membros inferiores demonstrou melhora da marcha, do gasto energético e diminuição do tônus. Os efeitos colaterais geralmente são limitados à dor no local da injeção[15-21]. Mais recentemente, estudos mostraram os mesmos benefícios em membros superiores[22-28].

Nos paciente com TCE e AVC existem evidências, baseadas em estudos multicêntricos controlados randomizados, dos benefícios da TBA nos membros superiores[21,29-35] e inferiores, com aumento da velocidade da marcha, diminuição do tônus, redução da dor, melhora funcional e diminuição do clônus[8,36-38]. Nos pacientes com esclerose múltipla e traumatismo raquimedulares, ocorreram redução da dor, aumento da amplitude articular e maior facilidade para higiene[39,40].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- G81.1 – Hemiplegia espástica
- G80.0 – Paralisia cerebral espástica
- G25.0 – Esclerose múltipla
- G82.1 – Paraplegia espástica
- G82. – Tetraplegia espástica
- I69.- – Seqüela de doenças cerebrovasculares
- T90.- – Seqüela de traumatismo da cabeça

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é clínico baseado em sinais presentes nos portadores de lesão do SNC. O quadro é variável, dependendo da localização, gravidade e tempo de instalação da lesão. A espasticidade manifesta-se por aumento do tônus associado a outros sinais clínicos da disfunção do movimento nas síndromes do neurônio motor superior.

a) Sintomas positivos

Espasticidade
- Aumento do reflexo de estiramento
- Aumento dos reflexos tendinosos profundos
- Clônus (descarga repetitiva do reflexo de estiramento)

Liberação dos reflexos flexores
- Sinal de Babinski
- Sinergismos em massa

b) Sintomas negativos
- Perda da destreza dos dedos
- Fraqueza
- Inadequação do recrutamento na geração de força
- Lentidão dos movimentos
- Perda do controle seletivos dos músculos e segmentos
- Alterações da visco elasticidade do músculo espástico
- Alteração na flexibilidade
- Atrofia
- Contratura
- Fibrose

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.1. Clínicos

Serão incluídos no protocolo de tratamento:
- portadores de espasticidade decorrente de uma das doenças listadas no item 2 (classificação CID 10);

- portadores de hiperatividade muscular de agonistas ou antagonistas de forma focal (músculos localizados) ou regional (grupos musculares), que produza comprometimento da função (atividades de vida diária) ou dor;
- pacientes que apresentarem falha dos métodos conservadores (exercícios, órtese de posicionamento e medicação antiespástica) na manutenção da amplitude de movimento com risco de deformidade;
- pacientes com sensibilidade tátil e dolorosa na região em que será utilizada a medicação;
- pacientes que mostrarem efeitos adversos, falha ou contra indicação da medicação oral no controle da espasticidade;
- pacientes ou familiares capazes de assegurar que o seguimento do tratamento será mantido e que a monitorização dos efeitos adversos será adequadamente realizada tanto pela família como pelo médico prescritor, e que se submeterá aos procedimento de reabilitação complementares prescritos pelo médico (cinesioterapia, órteses ou outro)

4.2. Exames subsidiários - Fichas de Avaliação Médica

Para serem incluídos neste protocolo os pacientes devem ser adequadamente avaliados por seus médicos, especialmente quanto aos seguintes aspectos: tônus muscular e sua distribuição, freqüência de espasmos, reflexos tendinosos profundos, objetivo do uso da medicação e plano de aplicação. A reaplicação dependerá de justificativa clínica vinculada aos planos anteriores demonstrando benefícios do medicamento.

Os instrumentos a serem utilizados serão:

- para avaliação do tônus muscular: Escala Modificada de Ashworth[41-43]
- para avaliação da dor: Escala Visual de Analogia de Dor[44]
- para avaliação dos espasmos: Escore de freqüência de espasmos[5]
- para avaliação dos reflexos tendinosos: Escore de reflexos[45]
- descrição do padrão de espasticidade presente e a ser tratado[46]

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os pacientes que apresentarem pelo menos um dos itens abaixo:

- lesões medulares (pós-traumática, infecciosa etc) com nível completo e espasticidade que necessite manejo abaixo do nível de lesão;
- hiperatividade muscular e severo déficit sensorial, sem que se espere recuperação (estado vegetativo - acamamento crônico);
- presença de fatores exacerbadores do tônus não controlados: infecção urinária, escara, órteses mal adaptadas ou outro tipo de infecção ou situação clínica que possa estar relacionada;
- calcificação heterotópica (miosite ossificante) produzindo anquilose na articulação em que atuam os músculos que planejam ser injetados;
- impossibilidade de dar seguimento ao acompanhamento médico e de manutenção dos cuidados de reabilitação para atingir as metas propostas;
- perda definitiva de amplitude articular por contratura fixa;
- hipersensibilidade a um dos componentes da neurotoxina;
- doenças da junção neuromuscular;
- desenvolvimento de anticorpo contra a toxina;
- gestação ou amamentação.

6. TRATAMENTO

O manejo da espasticidade deve fazer parte do planejamento para o manejo da disfunção neuromotora. O médico deverá utilizar guia de eletromiografia ou estimulação elétrica para aplicação da medicação, principalmente em obesos e crianças e também na musculatura do antebraço. Nos grandes grupos musculares dos membros inferiores, poderá ser utilizado guia de localização topográfica.

6.1. Fármaco

Existem duas apresentações comerciais de toxina botulínica, com formas de armazenamento, diluição e dose distintas. O médico deverá conhecer suas similiariedades e diferenças, pois há controvérsias na literatura sobre a equivalência das apresentações.

As unidades de uma toxina são exclusivas para aquele produto, não existem unidades-padrão internacionais**,** as unidades de uma preparação não são intercambiáveis com as de outras que contenham toxina botulínica. Serão utilizadas as nomenclaturas **toxina botulínica A tipo 1 –TBA1** (1U = DL50 0,04ng apresentação 100U/frasco); **e toxina botulínica A tipo 2 – TBA2** (1U = DL50 ; 0,025ng frasco/500U) cujas características são apresentadas no quadro abaixo.

Características das apresentações comerciais da TBA

	Toxina botulínica A tipo 1	Toxina botulínica A tipo 2
Apresentação	Pó seco a vácuo	Pó liofilizado injetável
Envase	A vácuo	Congelado
Tamanho do frasco	10ml	3ml
Composição	0,5mg de albumina humana + 0,9mg de Na Cl	0,125mg de albumina humana + 2,5mg de lactose
Tamanho do complexo protéico	900k-D	150-500k-D
Quantidade de proteína/ frasco	4,8ng	12,5ng
1U = DL50	0,04ng	0,025ng
Armazenagem pré-diluição	2 - 8o C	4 – 8 ° C (geladeira)
Armazenagem pós-diluição	4 – 8 ° C (geladeira)	4 – 8 ° C (geladeira)
Tempo de validade pré-diluição	24 meses	12 meses
Tempo de validade pós-diluição	4 horas	4 horas

6.2. Esquema de administração

A TBA é injetada localmente em músculos conforme planejado pelo padrão motor descrito. O efeito dura entre 6 semanas e 6 meses, com, tempo médio entre 3 e 4 meses.

Dose:

- Adultos: dose máxima por sessão de aplicação:
  - TBA 1: de 400 a 600 U
  - TBA 2: 1000 a1500 U
- Crianças: dose máxima por sessão de aplicação:
  - TBA 1: 12 U/kg ou 400 U
  - TBA 2: 20 U/Kg ou 1000U
- Dose máxima por músculo grande por injeção:
  - TBA1 3-6 U por kg
  - TBA2 9-18 U por kg
- Dose máxima por músculo pequeno por injeção:
  - TBA1: 1-2 U por kg
  - TBA2: 3-6 U por kg

Recomendações para manutenção da resposta terapêutica:

- evitar o desenvolvimento de anticorpos não fazendo aplicações com intervalos de menos de 3 meses;
- utilizar a menor dose eficaz na primeira aplicação, a partir da avaliação clínica da intensidade da espasticidade, do peso do paciente, do tamanho do músculo e do números de músculos a serem injetados;
- prolongar o intervalo entre as reinjeções ao máximo possível, enquanto perdurar o ganho terapêutico; a reinjeção quando necessária, deverá, respeitar um intervalo mínimo de 3 meses;
- quando não houver resposta terapêutica e suspeita da formação de anticorpos realizar o teste "ensaio de anticorpo no músculo ***frontalis***"[47].

Contra-indicações para bloqueio neurolítico com TBA:
- **absolutas**- alergia conhecida ao medicamento, infecção no local de aplicação, gravidez, lactação, doença neuromuscular associada (doenças do neurônio motor, ***miastenia gravis***, doença de Eaton-Lambert), uso de potencializadores como aminoglicosídeos.
- **relativas:** coagulopatia associada, falta de colaboração do paciente para o procedimento global.

Complicações:
- **relativas ao procedimento:** dor, hematoma, infecção local.
- **relativas ao efeito da toxina**: alergia (anafilaxia não descrita), atrofia focal, alterações da sudorese, sensação de perda de força, formação de anticorpos.

Técnica de aplicação**:**
- utilizar sempre solução salina sem conservantes e soro fisiológico a 0,9% para a diluição;
- evitar o borbulhamento ou a agitação do conteúdo do frasco durante a diluição e recuperação do medicamento para a seringa de injeção;
- respeitar um tempo mínimo de 3 meses entre as aplicações para diminuir o risco da formação de anticorpos.

Observações:
- as injeções repetidas são indicadas e modificadas de acordo com o resultado terapêutico obtido;
- a aplicação pode ser feita sob eletroestimulação e/ou eletromiografia de modo a confirmar a localização da agulha no músculo a ser injetado com precisão, especialmente nos de difícil acesso no antebraço e em obesos;
- a técnica de aplicação em múltiplos pontos parece promover melhores resultados. Em músculos grandes ou distais, deve-se injetar em pelo menos 2 pontos;
- pode-se injetar mais de um músculo no mesmo procedimento, desde que as doses de medicamento disponíveis sejam adequadas para cada músculo injetado;
- a critério médico, o procedimento deve ser realizado sob sedação ou anestesia geral, principalmente em crianças.

Doses de referência por músculo

Músculo	TBA1 (U)	TBA2 (U)
Pectoralis magnus	25-100	100-400
Deltóide	25-100	100-400
Bíceps brachii	50-100	200-400
Brachioradialis	25-75	100-300
Brachiallis	25-50	100-200
Flexor carpi radialis	10-50	40-200
Flexor carpi ulnaris	10-50	40-200
Flexor digitorum	10-30	40-120
Flexor pollicis longus	8-15	32-60
Aductor pollicis	5-15	20-60
Thenar muscles	3-8	12-32
Psoas	100-200	400-800
Quadríceps	100-200	400-800
Adutores do quadril	200-400	400-1000
Tibialis anterior	25-75	100-300
Tibialis posterior	50-150	200-600
Fibularis	50-150	200-600
Gastrocnemius	50-200	200-800
Soleus	25-75	100-300
Flexor digitorum longus	50-100	200-400
Flexor digitorum brevis	25-75	100-300

6.3. Tempo e critérios de interrupção do tratamento

Tempo de tratamento indeterminado, dependendo dos resultados esperados e obtidos. Deve ser suspenso na ausência de resposta.

6.4. Benefícios esperados

- Diminuição da freqüência e severidade dos espasmos;
- Prevenção de contraturas;
- Diminuição da dor;
- Melhora da cosmese;
- Maior facilidade no uso de órtese;
- Melhora da higiene;
- Redução do uso de medicação antiespástica;
- Melhora de atividade funcionais: marcha, movimentos voluntários, transferências;
- Redução do número de procedimentos de reabilitação;
- Retardar ou evitar procedimento cirúrgico.

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se que a aplicação seja realizada por médico especializado em neurologia ou fisiatria ou ortopedia, com experiência em aplicação de toxina botulínica, em Centros de Referência definidos pelo Gestor Estadual.

8. MONITORIZAÇÃO

A monitorização é feita através da Ficha de Avaliação Médica. Nessa ficha, informações relevantes sobre diagnóstico, grupos musculares envolvidos, doses dos medicamentos utilizados, avaliação de tônus, espasmos, reflexos musculares, entre outras, são registradas com o objetivo de permitir melhor planejamento e acompanhamento do tratamento de cada paciente.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braun, RM; Botte MJ. Treatment of shoulder deformity in acquired spasticity. Clin Orthop. 1999;368:54-65.
2. Lance JW. Pyramidal and extrapyramidal disorders, in Shahani DT: Eletromyography in CNS Disorders:central EMG, Boston Butterworth ,1984.
3. Teive,HG; Zonta,M; Kumagai,Y. Tratamento espasticidade. Arq Neuro-psiquiatr. 1998; 56(4):852-858.
4. Mayard JM,Karumas RS, Warning WP: Epidemiology of spaticity following traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1990; 71:566.
5. Albright AL, Barron WB, Fasick MP, Polinko P, Janosky J. Continuous intrathecal baclofen infusion for spasticity of cerebral origin. JAMA. 1993;270:2475-2477.
6. Yarkony GM, Shagal V: A major complication of craniocerebral trauma. Clin Orthop Rel Res 1987;219:93.
7. Wade DT, Wood VA, Langton-Hewer R: recovery after stroke the first three months. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;47:7.
8. Brin M, Spasticity Study Group: Dosing, administration, and a treatment algorithm for use of botulinum toxin A for adult-onset spasticity. Muscle Nerve 20(Suppl 6):S208, 1997.
9. Francisco GE, Boake C, Vaughn A. Botulinum toxin in upper limb spasticity after acquired brain injury: a randomized trial comparing dilution techniques. Am J Phys Med Rehabil 2002;81:355-63.
10. Ward AB.A summary of spasticity management - a treatment algorithm. Eur J Neurol 2002;9 Suppl 1:48-52.
11. Moore AP. Botulinum toxin A (BoNT-A) for spasticity in adults. What is the evidence? Eur J Neurol 2002 ;9 Suppl 1:42-7.
12. Houltram J, Noble I, Boyd RN, Corry I, Flett P, Graham HK Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence-based economic evaluation Eur J Neurol 2001 ;8 Suppl 5:194-202.
13. Linder M, Schindler G, Michaelis U, Stein S, Kirschner J, Mall V, Berweck S, Korinthenberg R, Heinen F. Medium-term functional benefits in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: 1-year follow-up using gross motor function measure. Eur J Neurol 2001 ;8 Suppl 5:120-6.
14. Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. Eur J Neurol 2001;8 Suppl 5:50-58.
15. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, McNeill S, Taylor TC, Graham HK. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equines: A randomized prospective trial. J Pediatr Orthop 1998; 18:304.
16. Flett PJ, Stern LM, Waddy H, et al: Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy. J Pediatr Child Health 1999;35:71.
17. Koman LA, Mooney JF III, Smith BP, et al: Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Botox Study Group. J Pediatr Orthop 2000;20:108.
18. Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG, Mubarak SJ. Double-blind study of botulinum A toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. Gait Posture 1999;10:1.
19. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HI, et al: Randomized double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. Arch Dis Child 2000; 83:481.
20. Esquenazi A, Mayer N. 8 Botulinum toxin for the management of muscle overactivity and spasticity after stroke**.** Curr Atheroscler Rep 2001;3:295-8.
21. Hesse S, Reiter F, Konrad M, et al: Botulinum type toxin A and short term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: A randomized, double blind, placebo controlled trial. Clin Rehabil 1998;12:381.
22. Corry IS, Cosgrove AP, Walsh Eg, McClean D, Graham HK. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. Dev Med Child Neurol 1997;39:185.
23. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. An evaluation of botulinum- A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. J Pediatr 2000;137:331-37.
24. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. Botulinum toxin type A injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: child characteristics that predict a positive outcome. Eur J Neurol 2001 ; Suppl 5:145-149.
25. Autti-Ramo I I, Larsen A, Taimo A, von Wendt L. Management of the upper limb with botulinum toxin type A in children with spastic type cerebral palsy and acquired brain injury: clinical implications. Eur J Neurol 2001;8 Suppl 5:136-144.
26. Kirschner J, Berweck S, Mall V, Korinthenberg R, Heinen F.Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. J Neurol 2001;248 Suppl 1:28-30.
27. Boyd RN, Hays RM.Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. Eur J Neurol 2001;8 Suppl 5:1-20.
28. Boyd RN, Morris ME, Graham HK. Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review Eur J Neurol 2001;8 Suppl 5:150-66.
29. Bakheit AMO, Thilmann Af, Ward AB, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. Stroke 2000;31:2402.
30. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: A randomized double blind placebo controlled trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:271.

31. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh D, Marciniak C, Turkel C, et al: BOTOX Post-Stroke Study Group: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel study of the safety and efficacy of BOTOX (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin in the treatment of focal upper limb spasticity poststroke. Neurology 2001; 56(Suppl 3):A78.
32. Childers MK, Brashear A, Jozefczyk PB, Reding MJ, Dru RM, Lee CH, Joshi TG, et al: A multicenter, double-blind, placebo-controlled dose response trial of botulinum-toxin type A Botox®) in upper limb spasticity post-stroke. Neurology 1999;52(Suppl 2):A295.
33. Gracies JM, Weisz DJ, Yang BY, et al: Evidence for increased antagonist strength and movement speed following botulinum toxin injections in spasticity. Neurology 2001; 56(Suppl 3):A3.
34. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, et al: Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology 1996; 46:1306.
35. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. Clin Rehabil 2000;14:5.
36. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujar DE, Debelleix X, Joseph PA, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61:265,
37. Kirazli Y, On AY, Kismali B, Aksit R. Comparison of phenol block and botulinus toxin type A in the treatment of spastic foot after stroke. A randomized, double-blind trial. Am J Phys Med Rehabil 1998;77:510.
38. Richardson D, Sheean G, Werring D, Desai M, Edwards S, Greenwood R, Thompson A. Evaluating the role of botulinum toxin in the management of focal hypertonia in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:499.
39. International Association of the Study of Pain: Classification of Cronic Pain.1986;(suppl) 3, 51.
40. Snow BJ, Tsui JKC, Bhatt MH, Varelas M, Hashimoto SA, Clane DB (R.40). Treatment of spasticity with botulinum toxin: A double-blind study. Ann Neurol 1990;28:512.
41. Bohannon, RW & Smith , MB. Interrater reliability of a modified Ashwort scale of muscle spasticity. Physical Therapy. 1987;67:206-207.
42. Gregson, JM; Leathley M; Moore P; Sharma AK; Smith TL; Watkins CL. Reliability of the tone assessment scale and the modified Asworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. Arch Phys Med Rehabil. 1999; 80: 1013-1016.
43. Pisano, F; Miscio ,G; Del Conte, C; Pianca D; Candeloro E; Colombo R: Quantitative measures of spasticity in post- stroke patients. Clinical Neurophysiology, 2000; 111: 1015-1022.
44. Katz RT: managment of spasticity .Am J Phys Med Rehabil 1998;67:108.
45. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN: Continuosly infused intratecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia. Am J Phys Med Rehabil 1999;78:247.
46. Mayer, NH, Esquenazi A, Childers MK. Comum patters of clinical motor dysfuncion Muscle & Nerve.1997; 21– 35
47. Hanna PA, Jankovic J. Mouse bioassay versus western blot assay for botulinum toxin antibodies: correlation with clinical response. Neurology. 1998; 50:1624-29.

Ficha Farmacoterapêutica

Espasticidade Focal Disfuncional - Toxina Botulínica A
*** Anexar Ficha de Avaliação Médica**

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Patologia: _____
(coletar esta informação na SME)

2.2. È gestante ou está amamentando? ☐ não ☐ sim ➔ Contra-indicação para uso da toxina botulínica

2.3. Possui outras doenças diagnosticadas ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

_____

_____

2.4. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?

Risco de interações:
- aminoglicosídios
- anticoagulantes
- antiadesivos plaquetários

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.5. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO:

3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:
1) tontura, 2) fraqueza, 3) cansaço, 4) mal-estar, 5) dificuldade para engolir, 6) náuseas, 7) boca seca, 8)secura dos olhos 9) irritação nos olhos, 10) visão dupla e turva, 11) lacrimejamentos, 12) sensibilidade à luz, 13) reações alérgicas na pele

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.2. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

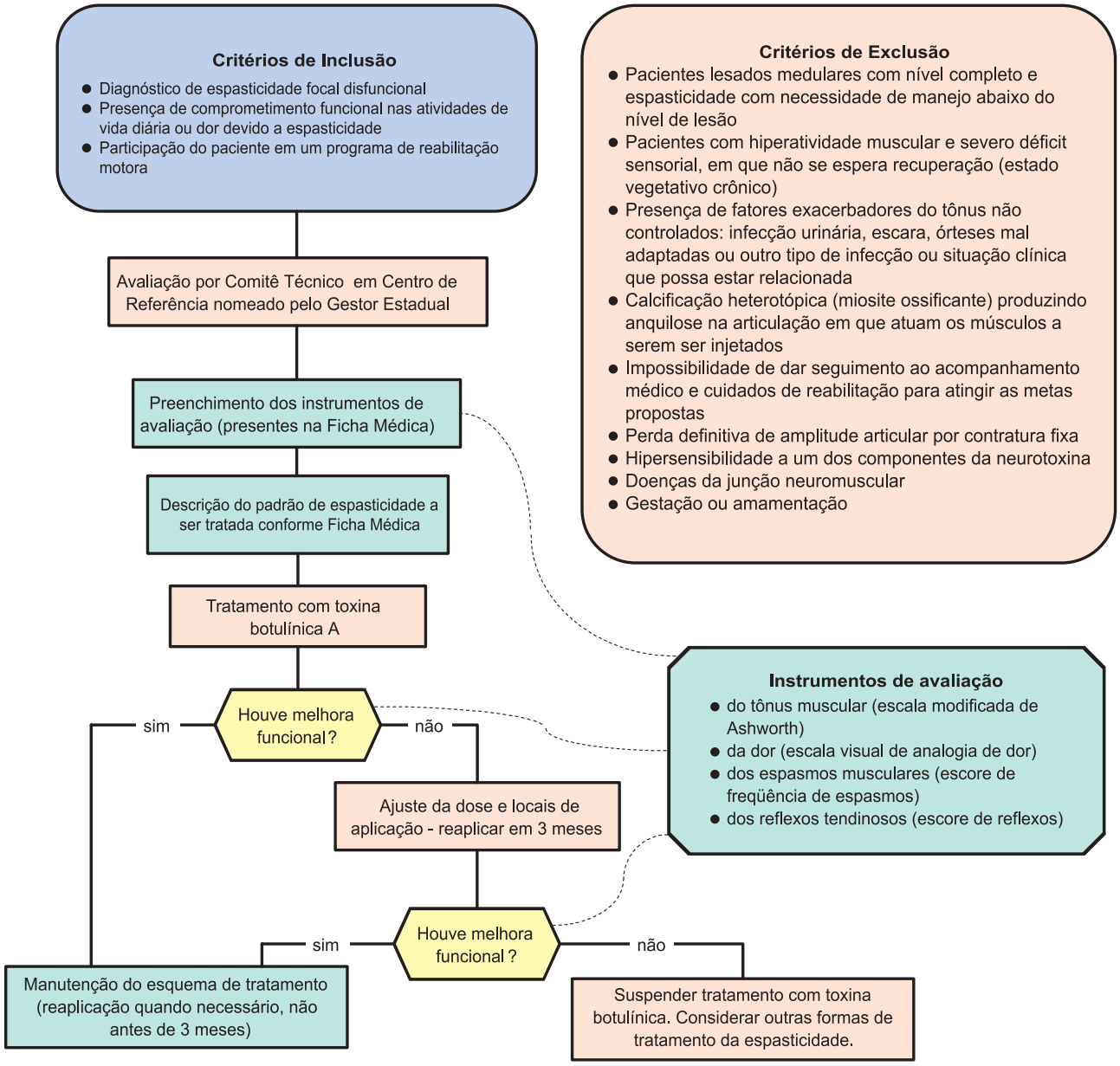
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

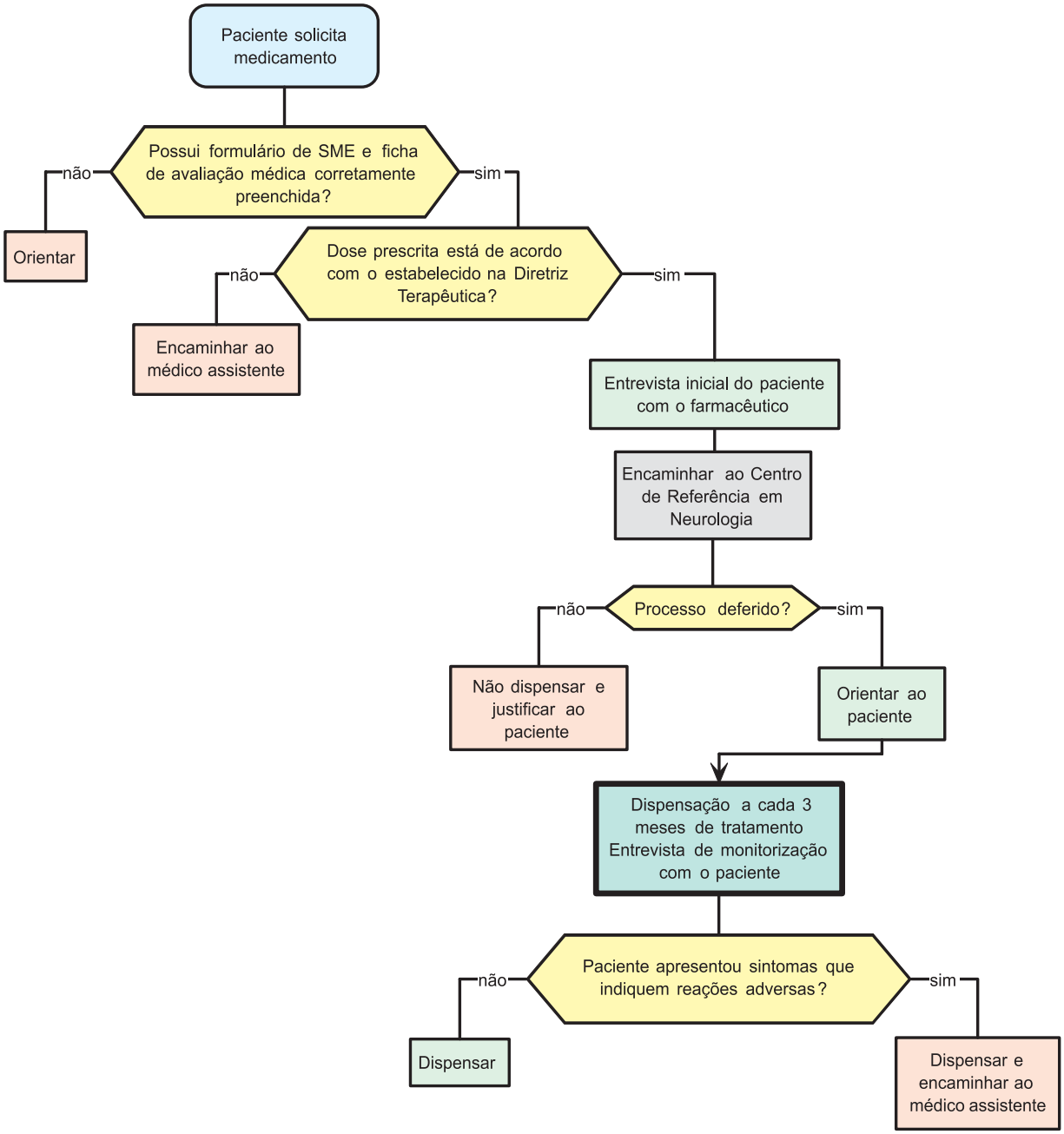
Observações:

Fluxograma de Tratamento da Espasticidade Focal Disfuncional

Toxina Botulínica A



Fluxograma de Dispensação de Toxina Botulínica A
Espasticidade Focal Disfuncional



Guia de Orientação ao Paciente
Toxina Botulínica A

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE DISTONIAS E ESPASTICIDADE FOCAL DISFUNCIONAL.

1. SOBRE O MEDICAMENTO

- Existem duas apresentações comerciais da toxina botulínica A 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 dor e desconforto que a doença provoca.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Uma das apresentações deve ser congelada enquanto a outra só precisa ser refrigerada. O farmacêutico irá lhe indicar qual deve ser congelado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

3. NA HORA DE ADMINISTRAR O MEDICAMENTO

- Este medicamento deve ser aplicado em ambiente hospitalar sob supervisão médica.

4. 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 tontura, fraqueza, cansaço, mal-estar, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, secura e irritação nos olhos, visão dupla e turva, lacrimejamentos, sensibilidade a luz, reações alérgicas na pele.
- Pode ocorrer dor nos pontos de aplicação e formação de hematomas.
- Se sentir algum destes sinais/sintomas comunique-se com seu médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e 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. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure seu médico imediatamente.
- Não indique ou forneça medicamento para qualquer outra pessoa. O uso deste medicamento deve ser acompanhado por um médico.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada 3 meses, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR
O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA E GUARDAR IMEDIATAMENTE
NO CONGELADOROU NA GELADEIRA , CONFORME ORIENTAÇÃO.

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



Termo de Consentimento Informado
Toxina Tipo A de *Clostridium Botulinum*

Eu_____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos adversos, relacionados ao uso do medicamento **toxina tipo A de *Clostridium botulinum***, preconizado para o tratamento de **espasticidade focal disfuncional**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da incapacidade funcional;
- diminuição da rigidez.

Estou ciente:

- de que não existe um tratamento de cura definitiva da lesão;
- o tratamento deve estar inserido em um programa de reabilitação; e o tempo de tratamento deve ser baseado na evolução funcional.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- medicamento classificado na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- os sintomas adversos mais comuns são tontura, fraqueza, cansaço, mal-estar, dificuldade para engolir, náuseas, boca seca, secura e irritação nos olhos, visão dupla e turva, lacrimejamentos, sensibilidade à luz, reações alérgicas na pele;
- possibilidade de ocorrência de dor no local de aplicação da injeção;
- a toxina botulínica vem sendo comercializada por dois laboratórios com diferentes nomes comerciais e com diferentes doses preconizadas. Se forem dispensados diferentes nomes comerciais as doses devem ser ajustadas.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

☐ Toxina botulínica A tipo 1 (TB-A1) - 1U = DL50 0,04ng(frasco/ 100U)
☐ Toxina botulínica A tipo 2 (TB-A2) - 1U = DL50 0,025ng (frasco/500U).



Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Ficha de Avaliação Médica
Espasticidade Focal Disfuncional - Toxina Botulínica A

DATA: _____

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: ____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: __(__)_____
Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: __(__)_____

2. DIAGNÓSTICO/CID 10

☐ TRM
☐ Esclerose múltipla
☐ Paralisia cerebral
☐ AVC
☐ TCE
☐ Outro _____

3. JÁ REALIZOU PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS PARA ESPASTICIDADE?

☐ não ☐ sim ➔Qual?
- ☐ Rizotomia
- ☐ Neurectomia
- ☐ Bloqueio neurolítico com fenol
- ☐ Alongamento de tendão
- ☐ Outro _____

4. MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA ESPASTICIDADE

Previamente

Fármaco	Dose diária	Efetividade*	Efeitos colaterais

Atualmente

Fármaco	Dose diária	Efetividade*	Efeitos colaterais

*Escala entre +++++ (máxima efetividade) a + (mínima efetividade)



5. AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ESPASTICIDADE

5.1. Posição do exame:
☐ deitado ☐ sentado ☐ outra _____

5.2. Tabela de avaliação de espaticidade baseada nas escalas abaixo:

Tônus	E	D		D	E
Quadril abdução			Ombro abdução		
Quadril adução			Cotovelo extensão		
Quadril flexão			Cotovelo flexão		
Joelho extensão			Punho extensão		
Joelho flexão			Punho flexão		
Tornozelo flexão dorsal			Dedos flexão		
Tornozelo flexão plantar					
Espasmos membro inferior			**Espasmos** membro superior		
Reflexos patelar			**Reflexos** bíceps		
aquiliano					

Escalas:

A - Avaliação do tônus: Escala Modificada de Ashworth

0	Normal
1	Leve aumento do tônus muscular, manifestado por tensão momentânea ou mínima resistência no final da amplitude de movimento articular(ADM), quando a região é movida em extensão ou flexão
2	Leve aumento do tônus muscular,manifestado por tensão abrupta, seguida de resistência mínima em menos da metade da ADM restante
3	Aumento mais marcante do tônus muscular, durante a maior parte da ADM, mas a região é movida facialmente
4	Considerável aumento do tônus muscular, o movimento passivo é difícil
5	Parte afetada rígida em flexão ou extensão

B - Avaliação dos espasmos: Escore de freqüência de espasmos

0	Ausente
1	Espasmos leves na estimulação
2	Espasmos infreqüentes, menos de 1 por hora
3	Espasmos ocorrem, mais de 1 por hora
4	Espasmos ocorrem, mais de 10 vezes por hora

C - Avaliação dos reflexos tendinosos: Escore de reflexos

0	Ausente
1	Hiporreflexia
2	Normal
3	Hiper-reflexia leve
4	Clônus esgotável 3 a 4 repetições
5	Clônus inesgotável

5.3. Escala Visual de Analogia de Dor

0 — 10
Sem dor — A pior dor possível

5.4. Estado funcional

Mobilidade
☐ deambulador ☐ deambulador com sistema de auxílio ☐ cadeirante ☐ acamado
Controle urinário
☐ normal ☐ cateterismos ☐ incontinente ☐ outro _____
Controle intestinal
☐ normal ☐ supositório ☐ estimulação digital ☐ incontinente ☐ outro _____

5.5. Padrão de espasticidade presente e a ser tratado:

Membro superior	E	D	Membro inferior	D	E
Ombro em adução e rotação interna			Quadril aduzido		
Cotovelo em flexão			Quadril flexionado		
Pronação do antebraço			Joelho flexionado		
Flexão do punho			Joelho hiperextendido		
Mão em garra			pé eqüino varo		
Polegar aduzido			pé eqüino valgo		
			Hiperextensão do hálux		
			Dedos do pé em garra		

6. PROBLEMAS MÉDICOS CONCOMITANTES

☐ infecção urinária ☐ úlcera de pressão ☐ doença clínica não controlada
☐ outros _____

7. OBJETIVOS E PLANO DO TRATAMENTO

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Assinatura e carimbo do médico:

_____



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Esquizofrenia Refratária

Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina

Portaria SAS/MS nº 846, de 31 de outubro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

Os transtornos esquizofrênicos são distúrbios mentais graves e persistentes, caracterizados por distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto por ausência de prejuízo no sensório e na capacidade intelectual (embora ao longo do tempo possam aparecer déficits cognitivos). Seu curso é variável, com cerca de 30% dos casos apresentando recuperação completa ou quase completa, 30% com remissão incompleta e prejuízo parcial de funcionamento e 30 % com deterioração importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo[1-3].

Embora não se identifique nenhum sintoma estritamente patognomônico, para fins diagnósticos exige-se a presença de pelo menos um sintoma claro de um grupo de maior hierarquia, ou dois de um grupo de menor hierarquia, pelo menos durante o período de 1 mês, juntamente com a exclusão de diagnósticos de transtornos de humor e transtornos atribuíveis a doença cerebral orgânica, intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou drogas. São de importância especial para o diagnóstico de esquizofrenia a ocorrência de uma perturbação das funções básicas que dão à pessoa normal um senso de individualidade, unicidade e de direção de si mesmo. O paciente tem a sensação de que os pensamentos, sentimentos e atos mais íntimos são sentidos ou partilhados por outros. Podem se desenvolver delírios explicativos, de que forças externas influenciam pensamentos e ações do indivíduo, de formas muitas vezes bizarras. Aspectos periféricos e irrelevantes de conceitos são utilizados conjugados com aspectos centrais. O resultado é um pensamento vago, elíptico e obscuro, com uma crença de que situações quotidianas possuem um significado especial, usualmente sinistro, destinado unicamente ao indivíduo. Pode haver sensação de interrupção do curso do pensamento e sensação de que as idéias são retiradas por um agente exterior. O humor é caracteristicamente superficial ou incongruente, acompanhado, com freqüência, de inércia, negativismo ou estupor[1].

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população e é responsável por 25% das internações psiquiátricas. Mais de 100 ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos e metanálises demonstram claramente a eficácia dos medicamentos antipsicóticos "tradicionais" como alternativas de primeira linha para o tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia[4-6]. Metanálises recentes concluem por "ausência de evidência clara de que os antipsicóticos de nova geração sejam mais efetivos ou melhor tolerados do que os antipsicóticos tradicionais"[7,8] ou "os dados de eficácia dos antipsicóticos de nova geração no tratamento dos pacientes com esquizofrenia refratária são inconclusivos"[9]. Cerca de 60% a 80% dos pacientes com esquizofrenia irão melhorar com antipsicóticos convencionais[10,11]. Apesar disso, um percentual expressivo destes pacientes, 20% a 40%, não respondem mesmo a doses elevadas destes antipsicóticos, mesmo quando combinados a outras formas de tratamento psicológico e social[12-14]. Este grupo de pacientes denominados "resistentes" à terapia

Equipe Técnica: Paulo D. Picon, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Paulo Silva Belmonte de Abreu
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

neuroléptica apresenta alta taxa de morbimortalidade, além de elevado custo social e familiar[15,16]. A introdução da clozapina representou um avanço terapêutico por apresentar eficácia maior sobre os sintomas positivos da doença[17-19]. Entretanto, o risco de agranulocitose associado à clozapina, apesar de baixo, permanece, por ser eventualmente fatal, como uma das maiores dificuldades no tratamento a longo prazo com este medicamento[4-6].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

F20.0 Esquizofrenia paranóide
F20.1 Esquizofrenia hebefrênica
F20.2 Esquizofrenia catatônica
F20.3 Esquizofrenia indiferenciada

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico deve ser baseado nos Critérios Diagnósticos do CID-10 de Esquizofrenia1 (Itens G1 e G2 abaixo):

G1: Pelo menos uma das síndromes, sintomas e sinais listados em (1) abaixo ou pelo menos dois dos sinais e sintomas listados em (2) devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos um mês:

(1) Pelo menos um dos seguintes deve estar presente:
a) eco, inserção, roubo ou irradiação do pensamento;
b) delírios de controle, influência ou passividade, claramente referindo-se ao corpo ou aos movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos; percepção delirante;
c) vozes alucinatórias comentando o comportamento do paciente ou discutindo entre elas sobre o paciente ou outros tipos de vozes alucinatórias vindo de alguma parte do corpo;
d) delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (p. ex. ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas).

(2) Ou pelo menos dois dos seguintes:
a) alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos um mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por idéias superestimadas persistentes;
b) neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
c) comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cérea, negativismo, mutismo e estupor;
d) sintomas "negativos", tais como: apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que estes sintomas não são decorrentes de depressão ou medicamento neuroléptico).

G2: Cláusulas de exclusão mais comumente usadas:

(1) Se o paciente também satisfaz os critérios para episódio maníaco (F30.-) ou episódio depressivo (F32.-), os critérios listados em G1 (1) e G2 (2) devem ter sido satisfeitos antes que a perturbação do humor se desenvolvesse;

(2) O transtorno não é atribuível a doença cerebral orgânica (no sentido de F00-F09) ou a intoxicação (F1x.0), dependência (F1x.2) ou abstinência (F1x.3 e F1x.4) relacionada a álcool ou drogas.

Na avaliação da presença dessas experiências subjetivas e comportamentos anormais, deve-se tomar especial cuidado para evitar avaliação falso-positiva, especialmente quando estão envolvidos modos de expressão e comportamento cultural ou subculturalmente influenciados ou um nível de inteligência abaixo do normal.

3.2. Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico é basicamente clínico. Exames laboratoriais podem ser úteis para diagnóstico diferencial dos transtornos listados em G2[2].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO PROTOCOLO DE ESQUIZOFRENIA REFRATÁRIA

As seguintes situações são requeridas, cumulativamente, como critérios de inclusão[2,15-16,20-24]:

a) ter diagnóstico de esquizofrenia pelos critérios do CID-10;
b) ter apresentado falha terapêutica, caracterizada por diminuição inferior a 30% dos escores prévios da escala BPRS-A[25-27], à maior dose tolerável pelo paciente de pelo menos duas diferentes classes químicas de antipsicóticos, quais sejam[2,4-6,28-29]:
   I. Clorpromazina 300 a 1000 mg/dia ou tioridazina 400 a 800 mg/dia por 3 meses consecutivos;
   II. Haloperidol: 6 a 15 mg/dia por 3 meses consecutivos;

Observações:

a) na impossibilidade de adequada adesão do paciente ao uso oral dos medicamentos, a administração intramuscular de formulações de decanoato de haloperidol "depot" em doses de 50 a 150 mg por mês, é recomendada para evidenciar falha terapêutica[9];
b) na dúvida quanto à equivalência de dose de neurolépticos, recomenda-se o uso do quadro de equivalência da Associação Psiquiátrica Americana[2];
c) constar ausência de melhora dos sintomas apesar da diminuição nos fatores psicossociais estressores;
d) paciente e familiar ou responsável interessado, participativo, disponível, com adequado funcionamento global e com adesão ao serviço de atendimento psiquiátrico ambulatorial ou de internação. No caso de paciente cronicamente asilado, é requerida a presença de um funcionário da instituição disponível e capaz de manejar estressores do ambiente de forma continuada;
e) haver adequada documentação e descrição detalhada de toda a doença do paciente;
f) ter condições de boa adesão e acompanhamento continuado.

4.1. Critérios Especiais de Inclusão

Poderão ser incluídos neste protocolo pacientes com problemas graves que caracterizem intolerabilidade aos antipsicóticos típicos, como:

a) discinesia tardia;
b) distonias graves;
c) acatisia com risco de suicídio;
d) síndrome neuroléptica maligna;
e) diagnóstico de prolactinomas;
f) câncer de mama prolactino-dependente.

5. COMITÊS TÉCNICOS

Pacientes candidatos à inclusão neste Protocolo deverão ser avaliados por um Comitê Técnico composto de pelo menos 2 especialistas designados pelo Gestor Estadual. Os especialistas designados deverão ser cadastrados junto ao sistema de farmacovigilância de risperidona, clozapina, quetiapina, ziprasidona e olanzapina e deverão providenciar o preenchimento da escala BPRS-Ancorada (BPRS-A) de cada paciente.

6. RESPOSTA CLÍNICA

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A[25-27]. A aplicação das escalas deverá ser realizada em centros designados pelo Gestor Estadual.



7. TRATAMENTO

Caracterizada refratariedade ou intolerância a clorpromazina ou tioridazina e/ou a haloperidol e preenchidos os demais requisitos constantes do item 4, o paciente deverá ser tratado com risperidona. Na falha ou contra-indicação ao uso de risperidona, recomenda-se utilizar clozapina. Na falha ou impossibilidade de uso da clozapina, recomenda-se quetiapina ou ziprasidona ou olanzapina.

7.1. Tratamento com Risperidona

7.1.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos neste tratamento todos os pacientes que apresentarem refratariedade ou intolerância à clorpromazina ou à tioridazina e/ou ao haloperidol e preenchidos os demais requisitos constantes do item 4.

7.1.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento com risperidona qualquer paciente que apresentar pelo menos uma das contra-indicações formais ao uso da risperidona listadas abaixo:

- hipersensibilidade a risperidona;
- psicose alcoólica ou tóxica;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado.

7.1.3. Situações especiais

São contra-indicações relativas a risperidona (a inclusão do paciente no tratamento fica a critério do médico assistente):

- síndrome neuroléptica maligna;
- discinesia tardia;
- prolongamento do intervalo QT do eletrocardiograma;
- doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponha à hipotensão tostática;
- hipotermia ou hipertermia;
- diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina;
- insuficiência renal;
- insuficiência hepática;
- doença de Parkinson;
- história de convulsão ou epilepsia;
- história de tumor cerebral;
- gravidez ou situação potencial de gravidez e/ou lactação;
- idade inferior a 18 anos;
- hiperprolactinemia.

7.1.4. Posologia

Iniciar com 1 mg duas vezes ao dia para evitar efeito de primeira dose (bloqueio alfa-adrenérgico). A dose pode ser aumentada em 1 mg duas vezes ao dia até que uma dose-alvo de 6 mg por dia (3 mg duas vezes ao dia) seja alcançada no terceiro dia. As doses recomendadas são de 3 a 6 mg/dia. A dose máxima permitida é de 6 mg/dia[4-6]. Doses acima de 6 mg/dia em geral não são recomendadas pelo laboratório fabricante, pois estão mais associadas a efeitos adversos extrapiramidais e sedativos.

Se descontinuada, a risperidona deve ser reiniciada conforme primeira dose (acima). Em pacientes com insuficiência renal, hepática ou debilitados, a dose máxima recomendada é de 3 mg/dia. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do medicamento.

7.1.5. Controle clínico

O acompanhamento clínico e psiquiátrico deve envolver o preenchimento da escala BPRS-A a cada 3 meses. Sedação é o efeito adverso mais prevalente com risperidona. Outros efeitos adversos incluem cefaléia, boca seca, constipação, visão borrada e retenção urinária. O tratamento deve ser mantido por pelo menos 3 meses consecutivos. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída a menor dose eficaz no

tratamento de manutenção. Pacientes sem melhora clínica (redução de pelo menos 30% nas escalas BPRS-A) ou que apresentarem contra-indicação ou efeito adverso intolerável ao medicamento deverão ser tratados com clozapina.

7.1.6. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de até 6 mg/dia:

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A);
- apresentar efeitos adversos como: hipersensibilidade, hipotensão postural grave ou doença sistêmica.

7.2. Tratamento com Clozapina

7.2.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos neste tratamento todos os pacientes que preencherem os requisitos do item 4 e não responderem ou apresentarem contra-indicação ou intolerância à risperidona.

7.2.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento qualquer paciente que apresentar pelo menos um dos itens abaixo:

- doença grave hepática, renal ou cardíaca;
- psicose alcoólica ou tóxica atual;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado;
- uso atual de drogas mielossupressoras;
- história prévia de agranulocitose.

7.2.3. Situações especiais de risco

- **Epilepsia:** precedendo o diagnóstico de esquizofrenia: para pacientes com convulsões e/ou retardo mental deve ser incluído, obrigatoriamente, um parecer de um neurologista. Parecer favorável permite a entrada ou a manutenção do paciente no protocolo;
- **Citopenia:** caracterizada por leucopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000 ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm^3) ou por plaquetopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000 por mm3). Para os pacientes que apresentarem citopenia, tanto a inclusão no protocolo quanto a continuidade do tratamento deverão ser avaliadas por hematologista. Parecer favorável do hematologista permite a entrada ou manutenção do paciente no protocolo;
- **Eletroconvulsoterapia:** em casos de uso simultâneo de ECT, o risco aumentado de convulsões e de efeitos adversos cardiovasculares justifica a necessidade de pareceres favoráveis do neurologista e do cardiologista;
- **Risco grave de suicídio:** dispensar o medicamento somente para familiar, com registro claro de alerta para a dose letal (2,5 g);
- **Lactação:** durante a lactação ou em situações em que a gravidez não pode ser adequadamente prevenida, o tratamento deve ser evitado[4-6, 30-32].

7.2.4. Posologia

O tratamento deverá ser iniciado com 12,5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 25 mg a cada 1 a 2 dias até atingir 300-400 mg/dia. Após 30 dias sem melhora, aumentar 50mg a cada 3-4 dias até atingir 800 mg/dia. Doses elevadas poderão ser divididas para aumentar a tolerância do paciente. Recomenda-se administrar doses maiores à noite[2-6].

7.2.5. Controle hematológico

Requerido sempre que o paciente iniciar tratamento. Solicitar hemograma e contagem de plaquetas 1 vez por semana nas primeiras 18 semanas e, após, 1 vez por mês. Em casos de



pacientes já em controle mensal e que interromperam o tratamento por 3 a 7 dias, recomenda-se reiniciar o controle semanal por 6 semanas e, após, voltar ao controle mensal. Se a interrupção foi superior a 4 semanas, reiniciar todo o controle sugerido na tabela abaixo.

Exame	Antes	A cada 7 dias durante as primeiras 18 semanas	A cada 30 dias durante todo tratamento
Hemograma	Sim	Sim	Sim
Plaquetas	Sim	Sim	Sim

7.2.6. Resposta clínica

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A[25-27]. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dosagem na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

7.2.7. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de 300-800mg/dia:

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (escalas);
- apresentar efeitos adversos como: convulsões, citopenia (leucócitos totais <3.000 e/ou neutrófilos < 1.500 e/ou plaquetas < 100.000/mm^3) e/ou parecer do neurologista ou hematologista indicando suspensão do tratamento;

Todo paciente que por qualquer das razões acima tiver seu tratamento com clozapina interrompido, poderá ser incluído no protocolo de tratamento com quetiapina ou ziprasidona ou olanzapina.

7.3. Tratamento com Quetiapina

7.3.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão são os mesmos citados para a clozapina. Na impossibilidade de administração de clozapina, seja por efeito adverso do tipo granulocitopenia ou convulsão, seja por falta de resposta clínica, recomenda-se o uso de quetiapina.

7.3.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento qualquer paciente que apresentar pelo menos uma das contra-indicações formais ao uso da quetiapina listadas abaixo[4-6]:

- hipersensibilidade documentada a quetiapina;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado.

7.3.3. Situações especiais

O risco-benefício deve ser avaliado nas seguintes situações:

- doença de Alzheimer;
- câncer de mama ou história de;
- doenças cardiovasculares;
- doenças cerebrovasculares;
- condições que predisponham a hipotensão (desidratação e hipovolemia);
- uso de drogas de abuso e dependência ou história de;
- insuficiência hepática ou renal;
- hipotireiodismo;
- história de convulsões;
- catarata;
- doença de Parkinson com falência autonômica periférica.

A segurança e a eficácia de quetiapina em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade de uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento.

7.3.4. Posologia

O tratamento deverá ser iniciado com 25 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, com aumentos de 25 a 50 mg por dose por dia, com o objetivo de alcançar 300 a 600 mg/dia. A dose total poderá ser dividida em 2 ou 3 vezes ao dia. A dose deve ser alcançada entre o quarto e o sétimo dia de tratamento. O ajuste pode ser feito com incrementos (ou diminuição) de 25 a 50 mg, 2 vezes ao dia ou num intervalo de 2 dias. A dose máxima situa-se entre 750 a 800 mg/dia[4-6,38].

7.3.5. Controle clínico

Recomendados controles de hipotensão ortostática e de sedação, as quais justificam utilização de doses maiores à noite.

7.3.6. Resposta clínica

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dosagem na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

7.3.7. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de 750 a 800 mg/dia:

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A);
- apresentar efeitos adversos intoleráveis ou de hipersensibilidade.

7.4. Tratamento com Ziprasidona

7.4.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão são os mesmos citados para a clozapina. Na impossibilidade de administração de clozapina, seja por efeito adverso do tipo granulocitopenia ou convulsão, seja por falta de resposta clínica, recomenda-se o uso de quetiapina, ziprasidona ou olanzapina[4-6,33].

7.4.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento qualquer paciente que apresentar pelo menos uma das contra-indicações formais ao uso da ziprasidona listadas abaixo[4-6,33]:

- hipersensibilidade documentada a ziprasidona ou qualquer dos componentes do produto;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado;
- intervalo QT prolongado;
- uso de drogas que aumentem o QT: quinidina, procainamida, sotalol, dofetilide, quinolonas (moxifloxacina, gatifloxacina e esparfloxacina), pimozida, tioridazina e cisaprida;
- arritmias cardíacas ventriculares;
- infarto agudo do miocárdio;
- insuficiência cardíaca descompensada;
- uso de outras drogas que interfiram no metabolismo da ziprasidona;
- desequilíbrio hidroeletrolítico: dosagens sérica de potássio e magnésio alteradas.

7.4.3. Situações especiais

O risco-benefício deve ser avaliado nas seguintes situações:

- história de cardiopatia, especialmente arritmias;
- hipertensão arterial sistêmica: ziprasidona pode aumentar o efeito de anti-hipertensivos;
- doença de Parkinson: apesar de apresentar baixa incidência de efeitos extrapiramidais, a ziprasidona pode antagonisar os efeitos de levodopa e de agonistas dopaminérgicos;
- condições que podem indicar a presença de *torsade de points* como: tonturas, palpitações e síncope;



- história de uso de drogas de abuso e dependência química;
- hipotensão postural;
- uso concomitante de drogas que potencialmente possam produzir desequilíbrio hidro-eletrolítico.
- pacientes com risco de convulsões: história passada de epilepsia, trauma craniano, lesões cerebrais, alcoolismo ou uso concomitante de drogas que reduzam o limiar convulsivante.

A segurança e a eficácia de ziprasidona em pacientes com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade de uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento. Também não se recomenda o uso durante a lactação.

7.4.4. Posologia

O tratamento deverá ser iniciado com 20 mg, 2 vezes ao dia, por via oral e administrado com os alimentos. A tomada com suco de uva pode aumentar a concentração plasmática de ziprasidona. Aumentos de dose deverão ser com intervalos superiores a 2 dias até a dose máxima de 160 mg/dia (80mg 2x/dia). A dose de manutenção ideal é de 40 mg administrados 2 vezes ao dia.

7.4.5. Controle clínico

O uso oral provoca náuseas e vômitos e a administração intramuscular causa dor no local da injeção. Hipotensão ortostática e sedação justificam a utilização de doses maiores à noite. Usuários de vasodilatadores devem fazer controle mais rigoroso da pressão arterial. Uso concomitante com carbamazepina pode reduzir em até 35% a biodisponibilidade da ziprasidona. O cetoconazol faz exatamente o contrário: aumenta sua biodisponibilidade sem, entretanto, produzir riscos aos pacientes. Nenhuma interação com lítio foi observada.

7.4.6. Resposta Clínica

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dosagem na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

7.4.7. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de dose máxima (160 mg/dia):

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A);
- apresentar efeitos adversos intoleráveis ou de hipersensibilidade.

7.5. Tratamento com Olanzapina

7.5.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão são os mesmos citados para clozapina. Na impossibilidade de administração da clozapina, seja por efeito adverso, do tipo granulocitopenia ou convulsão, seja por falta de resposta clínica, recomenda-se o uso de quetiapina, ziprasidona ou olanzapina[34-37]. Olanzapina na dose oral de 5 a 15 mg/dia apresenta eficácia similar a dos demais antipsicóticos citados. A eficácia de doses acima de 20 mg/dia não foi adequadamente estudada. Seu alto custo e seu perfil de efeitos adversos limitam sua utilização clínica[4-8].

7.5.2. Critérios de exclusão

Não deverá ser incluído neste tratamento qualquer paciente que apresentar pelo menos uma das contra-indicações formais ao uso da olanzapina listadas abaixo[4-6]:

- hipersensibilidade a olanzapina;
- psicose alcoólica ou tóxica;
- dependência ou abuso atual de drogas psicoativas;
- impossibilidade de adesão e acompanhamento continuado.

7.5.3. Situações especiais

São contra-indicações relativas a olanzapina (a inclusão do paciente no tratamento fica a critério do médico assistente)[4-6]:

- tumor cerebral ou história de;
- epilepsia ou condições que diminuam o limiar convulsivante;
- câncer de mama ou história de;
- glaucoma;
- íleo paralítico ou história de;
- hiperplasia prostática significativa;
- doença cardíaca ou cerebrovascular ou condições que predisponham à hipotensão;
- risco de pneumonia de aspiração;
- risco de suicídio;
- história de síndrome neuroléptica maligna;
- gravidez ou situação potencial de gravidez e ou lactação;
- idade inferior a 18 anos;
- diabete melito de difícil controle, hipertrigliceridemia, obesidade e/ou ganho de peso exagerado com o tratamento.

O CADRM (Canadian Adverse Drug Reaction Monitoring Program) recebeu 153 notificações de reações adversas associadas a olanzapina, sendo 22 mortes. A morte seria resultado de suicídio ou superdosagem (8 casos), síndrome neuroléptica maligna (2 casos), arritmia (3 casos), infarto do miocárdio (1 caso), falência cardíaca e pneumonia (1 caso), pneumonia (1 caso), trombose mesentérica (1 caso), causa desconhecida (2 casos)[39]. O uso da olanzapina pode estar relacionado com tentativas de suicídio em doses supraclínicas. Olanzapina deve ser empregada com cautela em pacientes com história prévia de depressão pós-esquizofrênica, depressão psicótica ou história familiar de suicídio.

7.5.4. Posologia

O tratamento deverá ser iniciado com 5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 5 mg após pelo menos 7 dias até uma dose de 15 mg/dia. Não há evidências de que doses acima de 15 mg/dia sejam mais eficazes[4-6]. Não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal ou hepática. Pacientes debilitados deverão receber no máximo 5 mg/dia[4-6].

7.5.5. Controle clínico

Recomendado controle de hipotensão ortostática e de parefeitos extrapiramidais.

7.5.6. Resposta clínica

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A. Obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dosagem na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico com escores trimestrais (escala BPRS-A).

7.5.7. Interrupção do tratamento

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 3 meses de uso de até 20 mg/dia:

- não apresentar melhora clínica;
- não aderir ao tratamento e avaliações (preenchimento da escala BPRS-A);
- apresentar efeitos adversos como: hipersensibilidade, hipotensão postural grave, desenvolvimento de doença sistêmica grave e acentuado ganho de peso com descompensação de diabete melito.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a orientação adequada do paciente e de seu responsável legal sobre os benefícios e potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconi-



zados neste protocolo. Este procedimento deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento informado ressaltando, entre os medicamentos, aquele em uso pelo paciente.

Agradecimento especial ao professor Dr. Leopoldo Frota e seu grupo da UFRJ pelas valiosas contribuições ao texto final deste capítulo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CID-10: Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa; trad. Maria Lucia Domingues; Porto Alegre: Artes Médicas; 1998:82-3.
2. American Psychiatric Association – Diretrizes do tratamento da esquizofrenia. formulação e implementação de um plano terapêutico. Porto Alegre: Artes Médicas; 2000
3. Hirsch SR, Weinberger DR. Treatment-resistant schozophrenia. The clinical treatment of schizophrenia with antipsychotic medication. Blackwell Science; p.469-83.
4. Hutchison TA & Shaban DR,(Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood, Village Colorado (105); 2000.
5. Drug Facts and Comparisons 2001. 55ed. St. Louis. Facts and Comparisons; 2000.
6. USP DI 2001 – Information for health care professional. 21 ed. Englewood. M Inc. MICROMEDEX (1); 2001.
7. Drug treatment for schizophrenia. Effective Health Care-NHS Center for reviews and dissemination 1999;5:1-12.
8. Geddes J, Fremantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000;321:1371-76
9. Chakos M, Lieberman, J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry 2001;158:518-26.
10. Lehman AF, Steinwachs DM. At issue: translating research in to practice: The schizophrenia patient outcomes research team (PORT) treatment recommendations. Schizophrenia Bulletin 1998;24:1-10.
11. Hertz MI, Liberman RP, Lieberman JA, et al Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry 1997; 154 Suppl 4: 1-63
12. Dickerson FB. Cognitive behavioral psychotherapy for schizophrenia: a review of recent empirical studies. J Nerv Ment Dis 2000 Apr;188:187-201.
13. Huxley NA, Rendall M, Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 Heinssen RK, Liberman RP, Kopelowicz A. Psychosocial skills training for schizophrenia: lessons from the laboratory. Schizophr Bull 2000;26:21-46.
14. Noordsy DL, O'Keefe C. Effectiveness of combining atypical antipsychotics and psychosocial rehabilitation in a community mental health center setting. J. Clin Psychiatry 1999; 60 Suppl 19:47-51.
15. Daniel DG, Whitcomb SR. Treatment of the refractory schizophrenic patient. J. Clin. Psychiatry 1998;59:13-19.
16. Peuskens J. The evolving definition of treatment resistance. J. Clin. Psychiatry 1999;60:4-8.
17. Meltzer HY, Lee M, Cola P. The evolution of treatment resistence Biologic implications. J Clin Psychopharmacol 1998;18 Suppl 1:5s-11s.
18. Peuskens J. The evolving definition of treament resistance. J Clin Psychiatry, 1999;60 Suppl 12:4-8.
19. Conley RR, Buchanan RW. Evolution of treatment-resistant Schizophrenia Bulletin.1997,23(4):663-74.
20. Lieberman JA, Jody D, Geisler , Alfir J, Loebel A, Szymanski S, et al.: Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993 ; 50:369-376
21. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H and the Clozaril Collaborative Study Group Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic-a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:789-796.
22. Hellewell JSE. Treatment-resistant schizophrenia: reviewing the options and identifying the way forward. J Clin Psychiatry 1999;60:14-19.
23. Simpson GM, Josiassem RC, Stanella JK, et al. Double-blind study of clozapine dose response in chronic schizophrenia. Am J. Psychiatry 1999; 1744-1750.
24. Meltzer HY. Treatment-resistant Schizophrenia – The Role of Clozapine.Current Medical Research and Opinion 1997;14:1-20.
25. Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CRC, Correa AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. ABP-APAL 1994,16(2):63-68.
26. Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – versão Ancorada (BPRS-A). Jornal Brasileiro de Psiquiatria 1996;45(1):43-49.
27. Elkis H, Alves T, Eizenman I. Reliability and validity of the Brazilian version of the BPRS Anchored. Schizophrenia Research 1999;36:7.
28. Wilson WH. Time Required for Initial Improvement During Clozapine Treatment of Refractory Schizophrenia. Am J Psychiatry 1996;153(7): 951-52.
29. Comley RR, Carpenter WT, Tamminga CA. Time to Clozapine Response in a Standardized Trial. Am J Psychiatry 1997,154(9):1243-47.
30. Devinsky O, Pacia SV. Seizures During Clozapine Therapy. J Clin Psychiatry 1994; 55 Suppl B:153-56.
31. Naber D. Optimizing Clozapine Treatment. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 12:35-38.
32. Meltzer HY. Suicide and Schizophrenia: Clozapine and the InterSePT Study. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 12:47-50.
33. Bagnall A-M, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library,* Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
34. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley CJr,et al: Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychopharmacol 1997; 17:407-418.
35. Cummins C, Stevens A. The use of olanzapine as a first and second treatement in schizophrenia. Department of Public and Epidemiology, West Midlands DEC,1998,84.
36. Frota LH, Brasil MAA, Bueno JR, Alves JMF, Silva Filho JF. Olanzapina Comentários e Sugestões ao Protocolo Preliminar do Ministério da Saúde. Jornal Brasileiro de Psiquiatria 2001; 50(1-2):23-34.
37. Frota LH, Brasil MAA, Alves JMF, Silva Filho JF.- Um Protocolo Nacional Para A Clozapina. Comentários e Sugestões ao Anexo I da Portaria 286 do Ministério da Saúde. Jornal Brasileiro de Psiquiatria 2001; 50(3-4):99-119.
38. Srisurapnont M, Disayavanish C, Taimkaew K. Quetiapine for schizophrenia. Cochrane Database Systematic Review 2000;3:CD000967.
39. Nappo,SA, Carlini EA. Olanzapina na berlinda. Boletim PSIFAVI 2001;11:2.

Ficha Farmacoterapêutica

Esquizofrenia Refratária - Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Quais dos seguintes medicamentos já foram utilizados para o tratamento da esquizofrenia?

☐ clorpromazina
☐ tioridazina
☐ haloperidol
☐ risperidona
☐ nenhum dos anteriores ➔ Critério de exclusão
☐ outro. Qual? _____

2.2. Há um familiar ou responsável cuidador?

☐ sim. Quem? _____

Orientar sobre a necessidade de um responsável a fim de que o paciente tenha boa adesão ao tratamento e acompanhamento continuado.

☐ não ➔ Critério de exclusão

2.3. Possui outras doenças diagnosticadas? Quais?

_____

_____

_____

2.4. Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento



Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.5. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? ☐ não ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.6. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim Com que freqüência? _____

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais (para clozapina)

Exames	Inicial	1° sem	2° sem	3° sem	4° sem	5° sem	6° sem	7° sem	8° sem	9° sem
Data										
Hemoglobina										
VCM										
Leucócitos										
Neutrófilos										
Linfócitos										
Plaquetas										

Exames	10° sem	11° sem	12° sem	13° sem	14° sem	15° sem	16° sem	17° sem	18° sem
Data									
Hemoglobina									
VCM									
Leucócitos									
Neutrófilos									
Linfócitos									
Plaquetas									

Exames	6° mês	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data							
Hemoglobina							
VCM							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							

Escala BPRS-A ➔ Dados devem ser coletados no Centro de Referência

Data	Inicial	1º mês	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Escore						

Obs: A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A

3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Risperidona:1) inquietação, 2) ansiedade, 3) nervosismo, 4) alteração da visão, 5) disfunção sexual, 6) diminuição do desejo sexual, 7) tontura, 8) alteração da menstruação, 9) tremores, 10) insônia, 11) distúrbios urinários, 12) agressividade, 13) agitação, 14) diminuição da concentração, 15) diminuição da memória, 16) vermelhidão e coceira na pele, 17) fraqueza, 18) cansaço, 19) prisão de ventre, 20) tosse, 21) boca seca, 22) diarréia, 23) sonolência, 24) dor de cabeça, 25) má digestão, 26) náuseas, 27) faringite, 28) rinite, 29) ganho de peso, 30) dor nas costas, 31) palpitação, 32) dor no peito, 33) falta de ar, 34) hipotensão ortostática, 35) galactorréia, 36) oleosidade da pele, 37) dor abdominal, 38) dor nas articulações, 39) pele seca, 40) aumento da salivação, 41) aumento do suor, 42) fotossensibilidade, 43) vômitos, 44) perda de peso, 45) perda de apetite, 46) sede excessiva, 47) priapismo, 48) convulsões.

Clozapina: 1) palpitações, 2) hipotensão, 3) febre, 4) dor de cabeça, 5) tonturas, 6) prisão de ventre, 7) cansaço, 8) sonolência, 9) produção aumentada ou diminuída da saliva, 10) aumento do suor, 11) náuseas, 12) vômitos, 13) visão turva, 14)aumento de peso, 15) pressão alta, 16) azia, 17) agitação, 18) desconforto abdominal, 19) insônia, 20) convulsões, 21) impotência sexual, 22) tremor, 23) rigidez, 24) icterícia.

Quetiapina: 1) prisão de ventre, 2) vertigens, 3) sonolência, 4) boca seca, 5) indigestão, 6) aumento de peso, 7) galactorréia, 8) hipotireiodismo (com perda de apetite, ganho de peso, cansaço), 9) hipotensão, 10) alterações no ciclo menstrual, 11) convulsões, 12) taquicardia, 13) falta de ar, 14) sintomas extrapiramidais (tremores, problemas de fala, movimentos lentos, rigidez, das pernas a braços), 15) febre, 16) calafrios, 17) dor nos músculos, 18) hipotensão postural, 19) inchaço dos pés e pernas, 20) alergias de pele, 21) dor abdominal, 22) alterações visuais, 23) dor de cabeça, 24) palpitações, 25) aumento da transpiração, 26) faringite, 27) rinite.

Ziprasidona: 1) tontura, 2) pressão baixa, 3) síndrome extrapiramidal, 4) convulsões, 5) taquicardia, 6) aumento do volume das mamas 7) reações alérgicas de pele, 8) náuseas, 9) prisão de ventre, 10) constipação 11) azia, 12) diarréia, 13) ganho de peso, 14) cansaço, 15) dor muscular, 16) visão anormal, 17) problemas respiratórios, 18) rinite, 19) tosse, 20) dor abdominal, 21) agitação, 22) dor no peito, 23) confusão, 24) delírio 25) febre, 26) problemas sexuais, 27) dificuldade para engolir e respirar, 28) presença de sangue na urina ou fezes, 29) priapismo, 30) hepatite, 31) reações de fotossensibilidade, 32) infarto, 33) inchaço da língua, 34) tremor, 35) vertigem.

Olanzapina:1) dor de cabeça, 2) sonolência, 3) insônia, 4) agitação, 5) nervosismo, 6) hostilidade 7) tonturas, 8) ansiedade, 9) boca seca, 10) hipotensão postural, 11) palpitações, 12) taquicardia, 13) edema periférico, 14) amnésia, 15) euforia, 16) inquietação, 17) hipertonia, 18) prisão de ventre, 19) dor abdominal, 20) ganho de peso, 21) aumento do apetite, 22) boca seca, 23) rinite, 24)faringite, 25) rigidez na nuca, 26) dores no corpo, 27) tremores, 28) prolactinemia, 29) febre, 30) vermelhidão na pele, 31) dispnéia, 32) edema facial, 33) distúrbios menstruais, 34) diminuição do desejo sexual, 35) visão dupla, 36) fotossensibilidade, 37) priapismo.

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.2. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

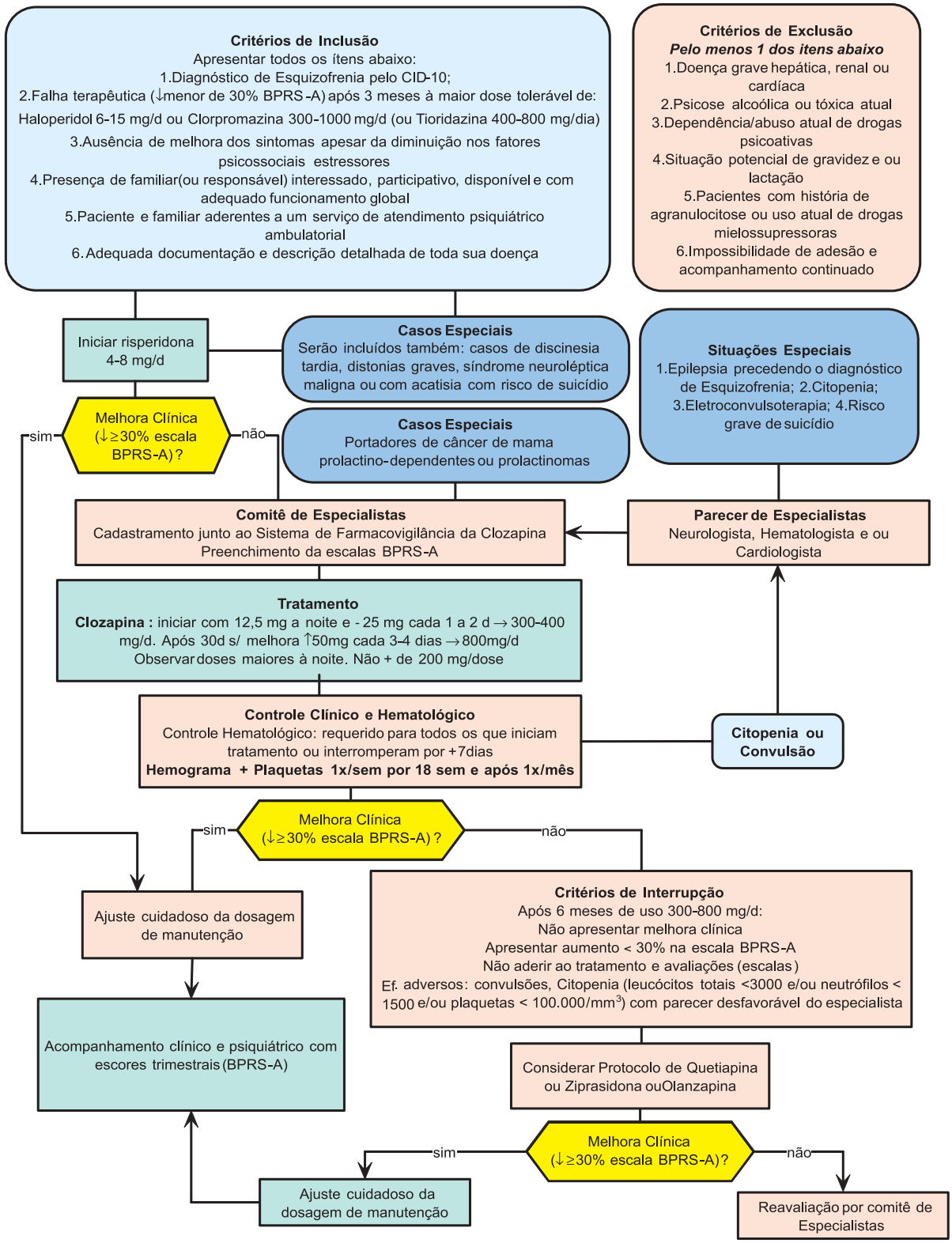
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

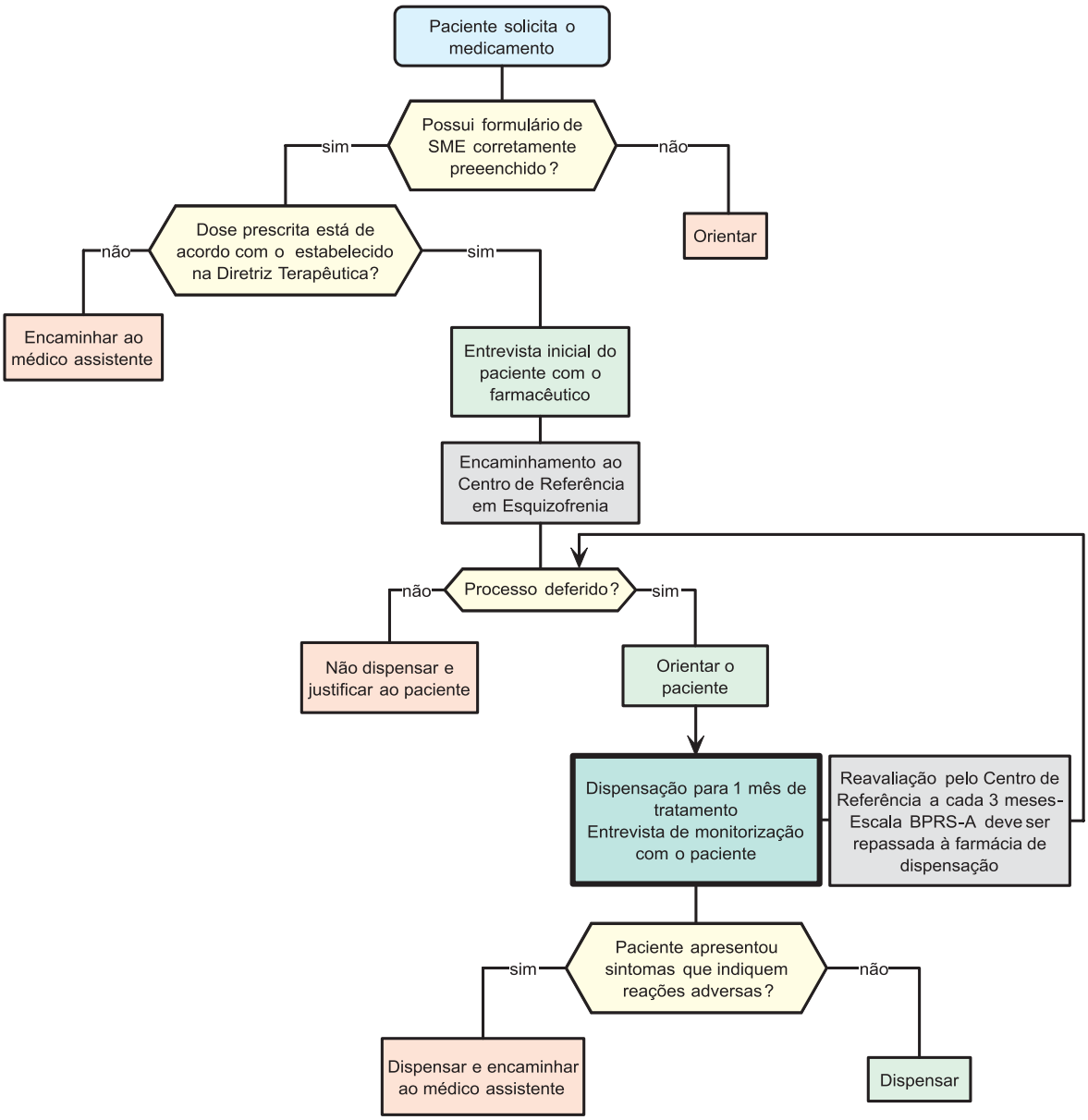
Observações:

Fluxograma de Tratamento da Esquizofrenia Refratária

Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina

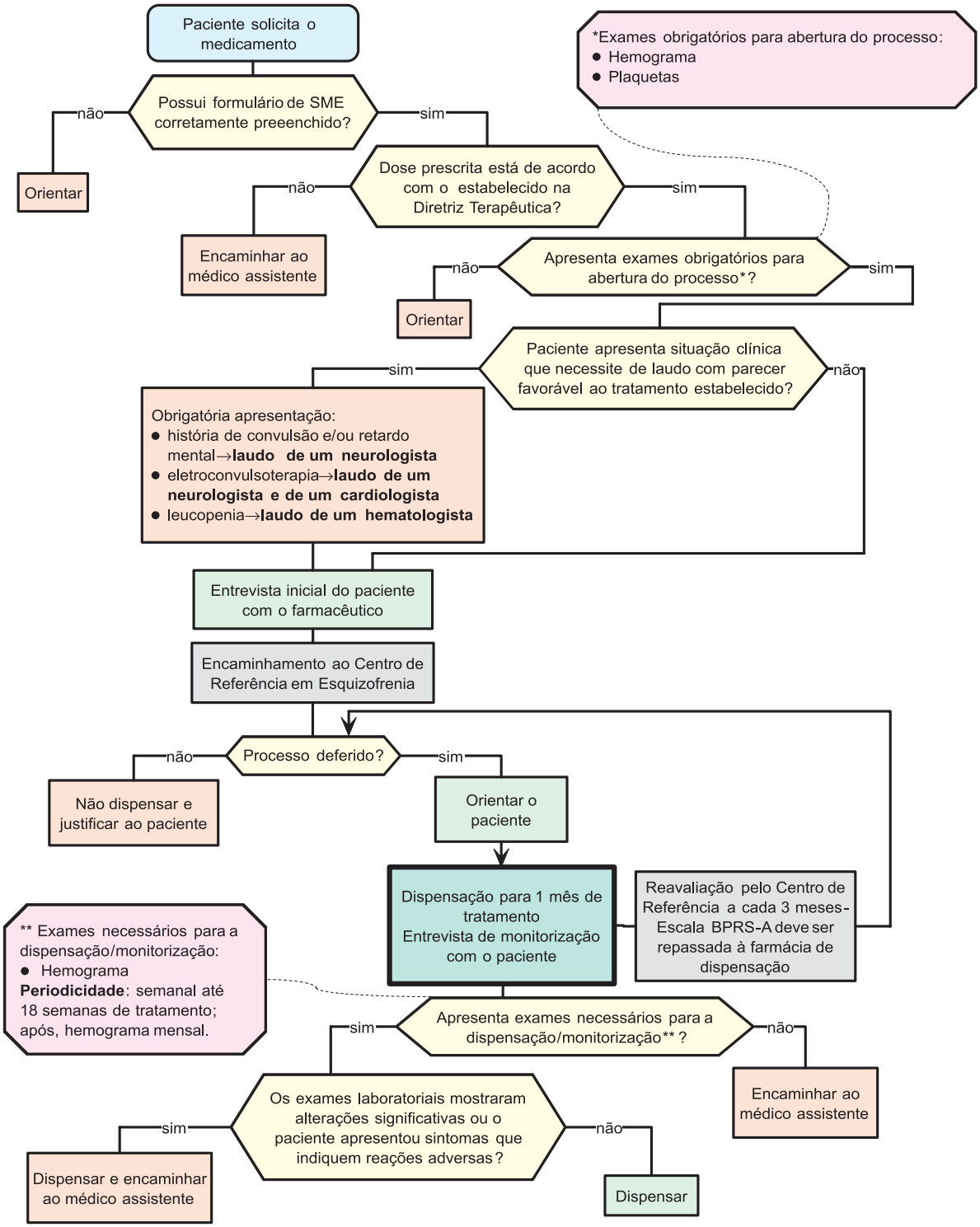


Fluxograma de Dispensação de Risperidona, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina
Esquizofrenia Refratária



Fluxograma de Dispensação de Clozapina
Esquizofrenia Refratária

Obs: Deverão ser avaliadas as solicitações de pacientes que tenham apresentado falha terapêutica ou impossibilidade de uso de risperidona.



Termo de Consentimento Informado

Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina

Eu, ... (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso ao uso dos medicamentos **risperidona**, **clozapina**, **quetiapina**, **ziprasidona** e **olanzapina** preconizados para o tratamento da **esquizofrenia refratária.**

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos risperidona, clozapina, quetiapina, ziprasidona e olanzapina podem trazer os seguintes benefícios no tratamento da esquizofrenia:

- redução dos sintomas e da freqüência das crises;
- redução das internações hospitalares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- **clozapina** é classificada na gestação como categoria B (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável);
- **olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona** são classificadas na gestação como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- todos os medicamentos são contra-indicados em casos de alergia a componentes da formulação.

Para **risperidona** as reações mais freqüentes são inquietação, ansiedade, nervosismo, alterações de visão, disfunção sexual, diminuição do desejo sexual, tontura, alterações na menstruação, reações extrapiramidais, reações distônicas, parkinsonismo, insônia, distúrbios urinários, agressividade, agitação, diminuição da concentração e da memória, vermelhidão e coceira na pele, fraqueza, cansaço, constipação, tosse, boca seca, diarréia, sonolência, dor de cabeça, má digestão, náuseas, faringite, rinite, ganho de peso. As reações menos freqüentes incluem dor nas costas, hipotensão ortostática, palpitação, dor no peito, taquicardia, falta de ar, galactorréia, aumento da oleosidade da pele, dor abdominal, dor nas articulações, pele seca, aumento da salivação, aumento do suor, fotossensibilidade, vômitos, perda de peso. As reações raras incluem perda de apetite, alteração na regulação de temperatura corporal, síndrome neuroléptica maligna, sede excessiva, ereção peniana sustentada e dolorosa, discinesia tardia, convulsões, redução do número de plaquetas no sangue e púrpura.

Para **clozapina** os efeitos adversos mais comuns são aumento da freqüência cardíaca, palpitações, hipotensão e hipotensão postural, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, tontura, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náuseas, vômitos, enjôo, visão turva e aumento de peso. É contra-indicada nos casos de leucopenia (contagem de células brancas do sangue inferior a 3500 células/mm^3). São necessários controles periódicos de hemograma (semanal nas primeiras 18 semanas e mensal após). Também podem ocorrer alteração no eletrocardiograma, pressão alta, dor no peito, agitação, inquietação, desconforto abdominal, azia, ressecamento de mucosas, tremores, desmaios, confusão e delírio. Os efeitos adversos raros incluem convulsões, discinesia tardia, acatisia, síndrome neuroléptica maligna, desconforto ao urinar, hepatite, icterícia colestática, pancreatite aguda, impotência sexual, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia) e rigidez muscular.

Para **quetiapina** os efeitos adversos mais freqüentes são prisão de ventre, vertigens, sonolência, boca seca, indigestão, aumento de peso. Os efeitos adversos menos freqüentes são falta de ar, sintomas extrapiramidais (tremores, problemas de fala, movimentos lentos, rigidez das pernas e braços), sintomas semelhantes aos da gripe (febre, calafrios, dor nos músculos), hipotensão ortostática, inchaços dos pés e pernas, reações alérgicas de pele, dores abdominais, alterações visuais, dor de cabeça, palpitações, aumento do suor, faringite, rinite. Raramente podem ocorrer galactorréia (secreção de leite em mulheres fora da gestação), hipotireoidismo (com perda de apetite, ganho de peso, cansaço), hipotensão (pressão baixa), alterações no ciclo menstrual, convulsões, taquicardia, síndrome neuroléptica maligna (os principais sintomas incluem febre, rigidez muscular, pulso e pressão irregulares, taquicardia, cansaço, diaforese, arritmias cardíacas), discenisia tardia (síndrome potencialmente irreversível caracterizada por movimentos involuntários que ocorre principalmente em idosos). A amamentação não é recomendada durante o tratamento, pois estudos em animais evidenciaram a passagem de quetiapina para o leite. Em virtude do risco de desenvolvimento de catarata, é recomendada a realização de exames oftalmológicos periódicos (6 em 6 meses).

Para **ziprasidona** os efeitos adversos mais comuns são sonolência, tontura, pressão baixa, síndrome extrapiramidal, prolongamento do intervalo QT. Reações adversas menos freqüentes incluem convulsões, aumento da freqüência cardíaca, hipotensão postural, aumento do volume das mamas, síndrome neuroléptica maligna, reações alérgicas de pele, náusea, constipação, azia, diarréia, ganho de peso, cansaço, dor muscular, visão anormal, problemas respiratórios, rinite, tosse. Reações adversas de incidência rara incluem dor abdominal, agitação, angina, fibrilação atrial, confusão, delírio, febre, disfunção sexual, dificuldade para engolir e respirar, presença de sangue na urina ou nas fezes, hepatite, reações de fotossensibilidade, infarto, inchaço da língua, tremor, retenção urinária, vertigem, vômitos, pneumonia, ereção peniana sustentada e dolorosa, disfunção sexual, infarto. Precauções devem ser tomadas nos casos de história de cardiopatia, especialmente arritmias, hipertensão arterial sistêmica, pois a ziprasidona pode aumentar o efeito de anti-hipertensivo, doença de Parkinson, história de uso de drogas e dependência química, hipotensão postural, uso concomitante de medicamentos que possam produzir desequilíbrio hidroeletrolítico, pacientes com risco de convulsões com histórico de epilepsia, trauma craniano, lesões cerebrais, alcoolismo ou uso concomitante de medicamentos que reduzam o limiar convulsivante.

Para **olanzapina** os efeitos adversos mais comuns são dor de cabeça, sonolência, insônia, agitação, nervosismo, hostilidade, tonturas, ansiedade, boca seca. São também comuns hipotensão e hipotensão postural, taquicardia, edema periférico, amnésia, euforia, febre, vermelhidão na pele, inquietação, hipertonia, prisão de ventre, dor abdominal, ganho de peso, aumento do apetite, boca seca, rinite, faringite, elevação de enzimas hepáticas, rigidez na nuca, dores no corpo, sintomas extrapiramidais, prolactinemia. Reações adversas menos freqüentes incluem síndrome neuroléptica maligna, ereção peniana dolorosa, redução do número de células brancas do sangue. Reações adversas de incidência rara incluem dispnéia, inchaço facial, distúrbios menstruais, diminuição do desejo sexual, visão dupla, palpitação, sensibilidade à luz. Precauções devem ser tomadas nos casos de doença de Alzheimer, história de síndrome neuroléptica maligna, doença hepática, convulsões ou condição que diminua o limiar convulsivante, pacientes com risco de pneumonia de aspiração, com hipertrofia prostática, glaucoma de ângulo fechado, história de íleo paralítico, gravidez, com doença cardiovascular, cerebrovascular ou condições que predisponham a hipotensão postural, história de câncer de mama, risco de suicídio, história de dependência de drogas.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino ( ) Feminino ( )	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ( )
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone: ( )
Assinatura e carimbo do médico	Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma ficará arquivado na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra via com o paciente.

Termo de Consentimento Informado
Risperidona, Clozapina, Quetiapina, Ziprasidona e Olanzapina

Eu,_____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso ao uso dos medicamentos **risperidona**, **clozapina**, **quetiapina**, **ziprasidona** e **olanzapina** preconizados para o tratamento da **esquizofrenia refratária.**

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos risperidona, clozapina, quetiapina, ziprasidona e olanzapina podem trazer os seguintes benefícios no tratamento da esquizofrenia:

- redução dos sintomas e da freqüência das crises;
- redução das internações hospitalares.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- **clozapina** é classificada na gestação como categoria B (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável);
- **olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona** são classificadas na gestação como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- todos os medicamentos são contra-indicados em casos de alergia a componentes da formulação.

Para **risperidona** as reações mais freqüentes são inquietação, ansiedade, nervosismo, alterações de visão, disfunção sexual, diminuição do desejo sexual, tontura, alterações na menstruação, reações extrapiramidais, reações distônicas, parkinsonismo, insônia, distúrbios urinários, agressividade, agitação, diminuição da concentração e da memória, vermelhidão e coceira na pele, fraqueza, cansaço, constipação, tosse, boca seca, diarréia, sonolência, dor de cabeça, má digestão, náuseas, faringite, rinite, ganho de peso. As reações menos freqüentes incluem dor nas costas, hipotensão ortostática, palpitação, dor no peito, taquicardia, falta de ar, galactorréia, aumento da oleosidade da pele, dor abdominal, dor nas articulações, pele seca, aumento da salivação, aumento do suor, fotossensibilidade, vômitos, perda de peso. As reações raras incluem perda de apetite, alteração na regulação de temperatura corporal, síndrome neuroléptica maligna, sede excessiva, ereção peniana sustentada e dolorosa, discinesia tardia, convulsões, redução do número de plaquetas no sangue e púrpura.

Para **clozapina** os efeitos adversos mais comuns são aumento da freqüência cardíaca, palpitações, hipotensão e hipotensão postural, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, tontura, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náuseas, vômitos, enjôo, visão turva e aumento de peso. É contra-indicada nos casos de leucopenia (contagem de células brancas do sangue inferior a 3500 células/mm^3). São necessários controles periódicos de hemograma (semanal nas primeiras 18 semanas e mensal após). Também podem ocorrer alteração no eletrocardiograma, pressão alta, dor no peito, agitação, inquietação, desconforto abdominal, azia, ressecamento de mucosas, tremores, desmaios, confusão e delírio. Os efeitos adversos raros incluem convulsões, discinesia tardia, acatisia, síndrome neuroléptica maligna, desconforto ao urinar, hepatite, icterícia colestática, pancreatite aguda, impotência sexual, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia) e rigidez muscular.

Para **quetiapina** os efeitos adversos mais freqüentes são prisão de ventre, vertigens, sonolência, boca seca, indigestão, aumento de peso. Os efeitos adversos menos freqüentes são falta de ar, sintomas extrapiramidais (tremores, problemas de fala, movimentos lentos, rigidez das pernas e braços), sintomas semelhantes aos da gripe (febre, calafrios, dor nos músculos), hipotensão ortostática, inchaços dos pés e pernas, reações alérgicas de pele, dores abdominais, alterações visuais, dor de cabeça, palpitações, aumento do suor, faringite, rinite. Raramente podem ocorrer galactorréia (secreção de leite em mulheres fora da gestação), hipotireoidismo (com perda de apetite, ganho de peso, cansaço), hipotensão (pressão baixa), alterações no ciclo menstrual, convulsões, taquicardia, síndrome neuroléptica maligna (os principais sintomas incluem febre, rigidez muscular, pulso e pressão irregulares, taquicardia, cansaço, diaforese, arritmias cardíacas), discenisia tardia (síndrome potencialmente irreversível caracterizada por movimentos involuntários que ocorre principalmente em idosos). A amamentação não é recomendada durante o tratamento, pois estudos em animais evidenciaram a passagem de quetiapina para o leite. Em virtude do risco de desenvolvimento de catarata, é recomendada a realização de exames oftalmológicos periódicos (6 em 6 meses).

Para **ziprasidona** os efeitos adversos mais comuns são sonolência, tontura, pressão baixa, síndrome extrapiramidal, prolongamento do intervalo QT. Reações adversas menos freqüentes incluem convulsões, aumento da freqüência cardíaca, hipotensão postural, aumento do volume das mamas, síndrome neuroléptica maligna, reações alérgicas de pele, náusea, constipação, azia, diarréia, ganho de peso, cansaço, dor muscular, visão anormal, problemas respiratórios, rinite, tosse. Reações adversas de incidência rara incluem dor abdominal, agitação, angina, fibrilação atrial, confusão, delírio, febre, disfunção sexual, dificuldade para engolir e respirar, presença de sangue na urina ou nas fezes, hepatite, reações de fotossensibilidade, infarto, inchaço da língua, tremor, retenção urinária, vertigem, vômitos, pneumonia, ereção peniana sustentada e dolorosa, disfunção sexual, infarto. Precauções devem ser tomadas nos casos de história de cardiopatia, especialmente arritmias, hipertensão arterial sistêmica, pois a ziprasidona pode aumentar o efeito de anti-hipertensivo, doença de Parkinson, história de uso de drogas e dependência química, hipotensão postural, uso concomitante de medicamentos que possam produzir desequilíbrio hidroeletrolítico, pacientes com risco de convulsões com histórico de epilepsia, trauma craniano, lesões cerebrais, alcoolismo ou uso concomitante de medicamentos que reduzam o limiar convulsivante.

Para **olanzapina** os efeitos adversos mais comuns são dor de cabeça, sonolência, insônia, agitação, nervosismo, hostilidade, tonturas, ansiedade, boca seca. São também comuns hipotensão e hipotensão postural, taquicardia, edema periférico, amnésia, euforia, febre, vermelhidão na pele, inquietação, hipertonia, prisão de ventre, dor abdominal, ganho de peso, aumento do apetite, boca seca, rinite, faringite, elevação de enzimas hepáticas, rigidez na nuca, dores no corpo, sintomas extrapiramidais, prolactinemia. Reações adversas menos freqüentes incluem síndrome neuroléptica maligna, ereção peniana dolorosa, redução do número de células brancas do sangue. Reações adversas de incidência rara incluem dispnéia, inchaço facial, distúrbios menstruais, diminuição do desejo sexual, visão dupla, palpitação, sensibilidade à luz. Precauções devem ser tomadas nos casos de doença de Alzheimer, história de síndrome neuroléptica maligna, doença hepática, convulsões ou condição que diminua o limiar convulsivante, pacientes com risco de pneumonia de aspiração, com hipertrofia prostática, glaucoma de ângulo fechado, história de íleo paralítico, gravidez, com doença cardiovascular, cerebrovascular ou condições que predisponham a hipotensão postural, história de câncer de mama, risco de suicídio, história de dependência de drogas.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Feminino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	U F:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Assinatura e carimbo do médico	Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma ficará arquivado na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra via com o paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Fenilcetonúria

Fórmula de aminoácidos isenta de fenilalanina

Portaria SAS/MS nº 847, de 31 de outubro 2002.

1. INTRODUÇÃO

Fenilcetonúria (FNC) é um erro inato do metabolismo, de herança autossômica recessiva, cujo defeito metabólico (geralmente na fenilalanina hidroxilase) leva a acúmulo de fenilalanina (FAL) no sangue e a aumento da excreção urinária de ácido fenilpirúvico e fenilalanina. Foi a primeira doença genética a ter um tratamento realizado a partir de terapêutica dietética específica[1].

Sem a instituição de diagnóstico e tratamento precoces (anterior aos 3 meses de vida através de programas de triagem neonatal), a criança portadora de fenilcetonúria apresenta um quadro clínico clássico caracterizado por atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência mental, comportamento agitado ou padrão autista, convulsões, alterações eletroencefalográficas e odor característico na urina[2]. Pacientes que fazem o diagnóstico no período neonatal e recebem a terapia dietética adequada precocemente não apresentam o quadro clínico descrito[3].

Três formas de apresentação metabólicas são reconhecidas e classificadas de acordo com o percentual de atividade enzimática encontrado:

- **fenilcetonúria clássica:** quando a atividade da enzima fenilalanina hidroxilase é praticamente inexistente (atividade inferior a 1%) e, conseqüentemente, os níveis plasmáticos encontrados de FAL são superiores a 20 mg/dl.
- **fenilcetonúria leve:** quando a atividade da enzima é de 1 a 3% e os níveis plasmáticos de FAL encontram-se entre 10 mg/dl e 20 mg/dl.
- **hiperfenilalninemia transitória** ou **permanente**: quando a atividade enzimática é superior a 3% e os níveis de FAL encontram-se entre 4 mg/dl e 10 mg/dl; esta situação é considerada benigna, não ocasionando qualquer sintomatologia clínica[1].

Uma atenção especial deve ser dada às crianças do sexo feminino com quadros de hiperfenilalaninemia permanente porque, na gestação, as quantidades aumentadas da FAL materna (valores acima de 4 mg/dl) levam a uma maior incidência de deficiência mental (21%), microcefalia (24%) e baixo peso ao nascimento (13%). Estas meninas, na idade fértil, devem ser orientadas a iniciar a dieta para pacientes fenilcetonúricos e manter níveis iguais ou inferiores a 4 mg/dl antes da concepção, assim como durante toda a gestação[4].



Tabela I - Classificação das deficiências da fenilalanina hidroxilase segundo a atividade enzimática[5]:

Forma	Atividade enzimática	FAL sanguínea	Tratamento
FNC clássica	< 1 %	>20 mg/dl	Sim
FNC leve	1 - 3 %	10 - 20 mg/dl	Sim
Hiperfenilalaninemia permanente	> 3 %	< 10 mg/dl	Não

Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultora: Paula Vargas
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

Há casos de hiperfenilalaninemias atípicas, causadas por deficiência no co-fator da tetra-hidrobiopterina (BH4) - com incidência de 1% a 3% dos casos -, com pior prognóstico porque apresentam quadro clínico mais intenso, sendo o tratamento dietético de pouca valia na maioria das vezes[1].

O tratamento da fenilcetonúria consta de intervenção dietética com restrição de fenilalanina. Resultados de estudos não-randomizados demonstraram que a dieta é efetiva em reduzir níveis séricos de fenilalanina, melhorar o quociente de inteligência e desfechos neuropsicomotores[6].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

E70.0 Fenilcetonúria clássica

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico ideal é aquele realizado através de programas de triagem neonatal, pois permite tratamento precoce e prevenção do desenvolvimento do quadro clínico[2,3,6]. A triagem neonatal é realizada através da dosagem quantitativa da FAL sangüínea, obtida de amostras colhidas em papel filtro (teste do pezinho). Para que o aumento da FAL possa ser detectado, é fundamental que a criança tenha tido ingesta protéica, portanto recomenda-se que a coleta seja feita após 48 horas do nascimento da criança. Neste momento, mesmo em crianças de risco que ainda não tiveram contato com o leite materno, pode ser colhido material desde que elas estejam sob dieta parenteral (rica em aminoácidos essenciais)[7-9].

A triagem para fenilcetonúria através da análise de metabólitos na urina mostra-se inadequada para um programa de diagnóstico precoce[8,9]. As alterações detectáveis na urina surgem apenas em fases posteriores às detectáveis no sangue e, muitas vezes, já com os primeiros sinais de lesão no sistema nervoso.

3.1. Diagnóstico Clínico

Idealmente o diagnóstico não deve aguardar até a fase de manifestações clínicas para que seja realizado, uma vez que lesões irreversíveis podem ocorrer. Para casos que não foram diagnosticados durante a triagem neonatal, os seguintes sintomas devem fazer com que se pesquise o diagnóstico de fenilcetonúria em crianças que não tenham realizado triagem neonatal (diagnóstico tardio):[3,4]

- atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (de qualquer intensidade);
- deficiência mental;
- comportamento agitado, agressivo ou padrão autista;
- quadro convulsivo sem etiologia definida.

3.2. Diagnóstico Laboratorial

Várias metodologias podem ser utilizadas para dosagem da fenilalanina: fluorimetria, enzimático-colorimétrico ou espectrometria de massa. O valor de referência para a população normal é FAL igual ou inferior a 4 mg/dl.

O diagnóstico de fenilcetonúria (formas clássica ou leve) é feito pela dosagem de fenilalanina com valores superiores a 10 mg/dl, em pelo menos duas amostras laboratoriais distintas. Além disso, para descartar as formas variantes de fenilcetonúria, os co-fatores da biopterina (BH4) devem ser também determinados[4].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo pacientes que apresentarem o diagnóstico de fenilcetonúria, forma leve ou clássica, através de duas medidas laboratoriais de fenilalanina com resultados superiores a 10 mg/dl.

5. COMITÊ TÉCNICO/CENTRO DE REFERÊNCIA

Conforme já definido em Portaria GM/MS nº 822 de 06 de junho de 2001, Serviços de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III - onde se inclui a fenilcetonúria - devem ser definidos pelas Secretarias Estaduais para a realização da triagem dos pacientes assim como seu acompanhamento.

6. CASOS ESPECIAIS

Durante a gestação de uma paciente portadora de hiperfenilalaninemia permanente (níveis de FAL com resultados entre 4 mg/dl e 10 mg/dl), as quantidades aumentadas da FAL materna (valores acima de 4 mg/dl) levam a uma maior incidência de complicações fetais. Desta forma, meninas em idade fértil que planejem gestar devem ser orientadas a iniciar a dieta para pacientes fenilcetonúricos e a manter níveis iguais ou inferiores a 4 mg/dl antes da concepção, assim como durante toda a gestação[4,8].

7. TRATAMENTO

O tratamento consiste basicamente de uma dieta com baixo teor de FAL, porém com níveis suficientes deste aminoácido para promover crescimento e desenvolvimento adequados[7]. Uma dieta isenta de FAL poderia levar à síndrome da deficiência, caracterizada por eczema grave, prostração, ganho de peso insuficiente capaz de causar desnutrição, deficiência mental e crises convulsivas[3].

Além da fórmula de aminoácidos são dadas as seguintes orientações:

- os lactentes recebem as fórmulas especiais e a elas pode ser adicionado leite integral modificado com a menor quantidade de FAL possível;
- amamentação materna pode ocorrer desde que exista controle semanal da FAL sangüínea;
- a introdução de outros alimentos deve ocorrer aos 4 meses de idade, utilizando-se alimentos que contenham baixos teores de FAL, tais como vegetais e frutas, sempre com controle diário da quantidade de ingesta permitida de FAL.

7.1. Produto terapêutico

Trata-se de uma fórmula láctea, ou solução que permite a formulação láctea, servindo para reposição dos aminoácidos essenciais (todos, com exceção da FAL) que serão retirados da dieta instituída no paciente. Alimentos fontes de proteína (ricos em FAL) são eliminados da dieta e a fonte de aminoácidos essenciais passa a ser controlada através do fornecimento desta fórmula especial de aminoácidos[10]. A reposição permite que o paciente mantenha o desenvolvimento somático e neurológico adequado apesar da importante restrição dietética que lhe será imposta.

O produto normalmente é liofilizado e deve ser reconstituído com água de acordo com a quantidade a ser consumida (cada consumo deve ser preparado conforme as orientações da nutricionista da equipe que acompanha o caso).

As fórmulas comerciais disponíveis podem ser divididas em três grupos:

- fórmulas para crianças de até um ano de idade;
- fórmulas para crianças com mais de um ano de idade;
- fórmulas que podem ser utilizadas tanto para menores quanto para maiores de um ano de idade.

A característica básica dos produtos é a muito baixa concentração de fenilalanina - não superior a 0,1 g por 100 g de produto.

7.2. Esquema de administração

A dieta é individualizada, sendo calculada para cada paciente, pois a tolerância à FAL varia de acordo com a idade, o peso e o grau da deficiência enzimática[2,3,7]. O cálculo inicial baseia-se na quantidade de proteínas necessárias para a faixa etária, de acordo com tabela II.

Usualmente a dieta deve conter entre 250 e 500 mg de FAL/dia, quando o normal de ingesta para um paciente não portador de fenilcetonúria é de 2.500 mg de FAL/dia[1].

Tabela II - Recomendação diária de proteína e de fenilalanina na dieta[4]

	Recomendação de proteína		Recomendação de FAL
Idade (anos)	g/kg	g/dia	mg/kg
0 - 0,5	2,5	-	20 - 70
0,5 - 1	2,2	-	15 - 50
1 - 4	-	25	15 - 40
4 - 7	-	30	15 - 35
7 - 11	-	35	15 - 30
11 - 15	-	45 - 50	15 - 30
15 - 19	-	45 - 55	15 - 30

7.3. Tempo de tratamento - critérios de interrupção

O tratamento preconizado deverá ser mantido por toda a vida[6,8,9].

Estudos realizados sugerem que a suspensão da dieta pode resultar em deterioração intelectual e comportamental, sendo portanto aconselhável a manutenção da dieta por toda a vida.

7.4. Benefícios esperados com o tratamento

- Manutenção da normalização dos parâmetros neuropsicomotores nos pacientes com diagnóstico precoce (através da triagem neonatal) e instituição do tratamento adequado antes dos três meses de vida;
- Desenvolvimento pôndero-estatural adequado para a idade do paciente apesar da restrição dietética imposta;
- Melhoria gradual das alterações neuropsicológicas observadas nos pacientes cujo tratamento inicia-se à partir de três meses de idade (pacientes não submetidos à triagem neonatal).

8. MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento da dieta dos pacientes portadores de fenilcetonúria deve ser feito por uma equipe multidisciplinar formada por no mínimo pediatra e nutricionista.

Logo após o diagnóstico, o acompanhamento clínico recomendado deve ser mensal até o primeiro ano de vida, para que a mãe seja esclarecida sobre a dieta e os riscos das transgressões para o desenvolvimento de seu filho. Após este período, o acompanhamento pode ser bimestral ou trimestral, dependendo da evolução da criança e das dificuldades da família. O acompanhamento laboratorial, com análise quantitativa de FAL, deve ser mensal nos primeiros 12 meses de tratamento e, após este período, dosagens a cada 2-3 meses são recomendadas. Conforme decisão da equipe multidisciplinar do Serviço de Referência que orienta o tratamento da fenilcetonúria, algumas situações especiais de dificuldade no seguimento podem definir uma rotina diferenciada de acompanhamento clínico e/ou laboratorial, com a redução dos prazos acima definidos.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios e riscos deste tratamento que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scriver, CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. McGraw-Hill Inc: New York; 2001.
2. Mira NV & Marquez UM. Importance of the diagnoses and treatment of phenylketonuria. Rev Saude Publica 2000;34:86-96.
3. Martins AM. Temas em Pediatria 54 - Fenilcetonúria: abordagem terapêutica. Nestlé, 1993.
4. Levy HL. Phenylketonuria: old disease, new approach to treatment. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:1811-3.
5. Trefz FK, Schmidt H, Bartholomé K, Mahle M, Matthis P, Pecht G. Differential diagnosis and significance of various hyperphenylalaninemias. In: Bickel H & Watchtel U. Inherited diseases of amino acid metabolism. International Symposium. Heldeiberg; 1984. Stuttgart. Georg Thieme Verlag; 1985:86.
6. Poustie VJ, Rutherford P. Dietary Interventions for phenylketnuria (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
7. Elsas LJ & Acosta PB. Nutrition support of Inherited metabolic diseases. In: Shils, ME & Young VR. Modern Nutrition in Health and Disease. Philadelphia, LEA & Febiges 7th ed. 1988:1337.

8. National Institute Of Health - Phenylketonuria: Screening and Management. In: NIH Consens Statement 2000; 17:1-28.
9. Seashore MR, Wappner R, Cho S, de La Cruz F. Development of guidelines for treatment of children with Phenylketonuria: report of a meeting at the National Institute Of Child Health and Human Development. Pediatrics 1999;104:e 67.
10. Tierney Jr. LM. Diagnóstico & Tratamento. Ed. Atheneu; 2001. p. 1537.



Ficha Farmacoterapêutica
Fenilcetonúria - Fórmula de Aminoácidos Isenta de Fenilanina (FAIF)

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Faz uso de algum medicamento ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12°mês
Data												
Idade												
Peso												

Exame	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês
Data						
Dosagem de FAL						

Exame	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
Dosagem de FAL						

* Após primeiro ano de tratamento, as dosagens devem ser feitas a cada 3 meses.

3.1 Apresentou alguma doença do decorrer do tratamento? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Data	Doenças

3.2. Começou a fazer uso de algum medicamento? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Data	Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de uso

3.3 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

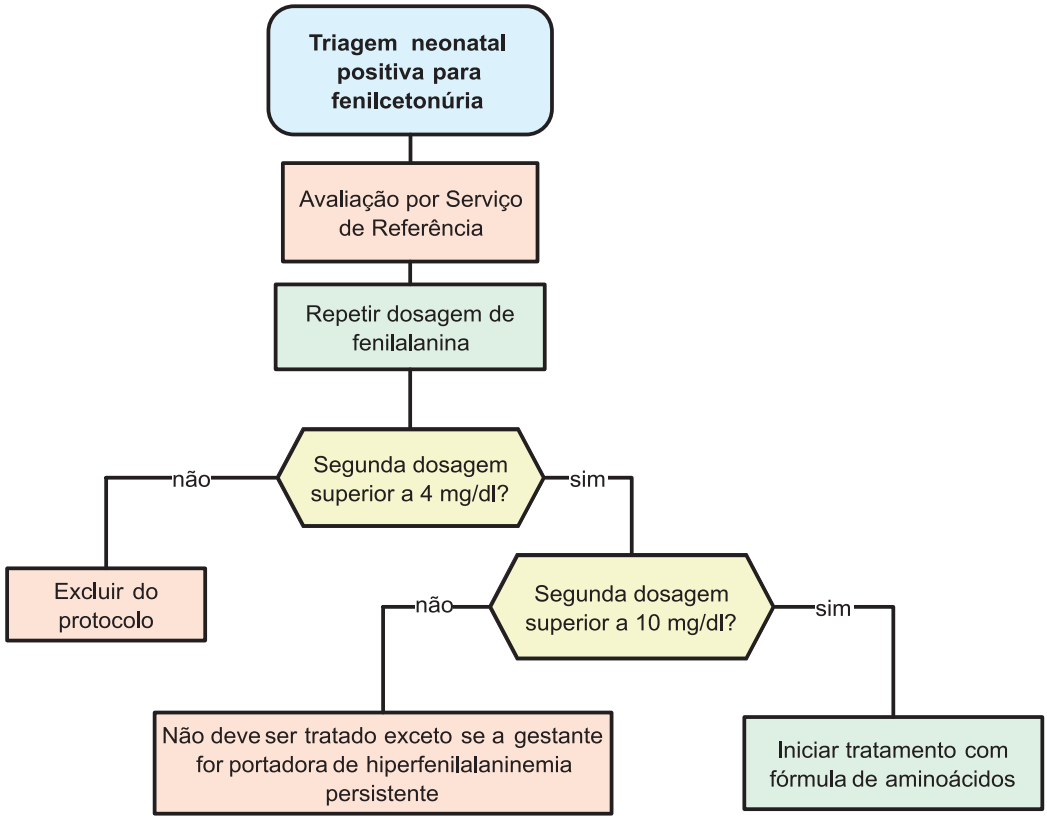
Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Nome comercial da dieta	Quantidade

Observações:

Fluxograma de Tratamento de Fenilcetonúria
Fórmula de Aminoácidos Isenta de Fenilalanina

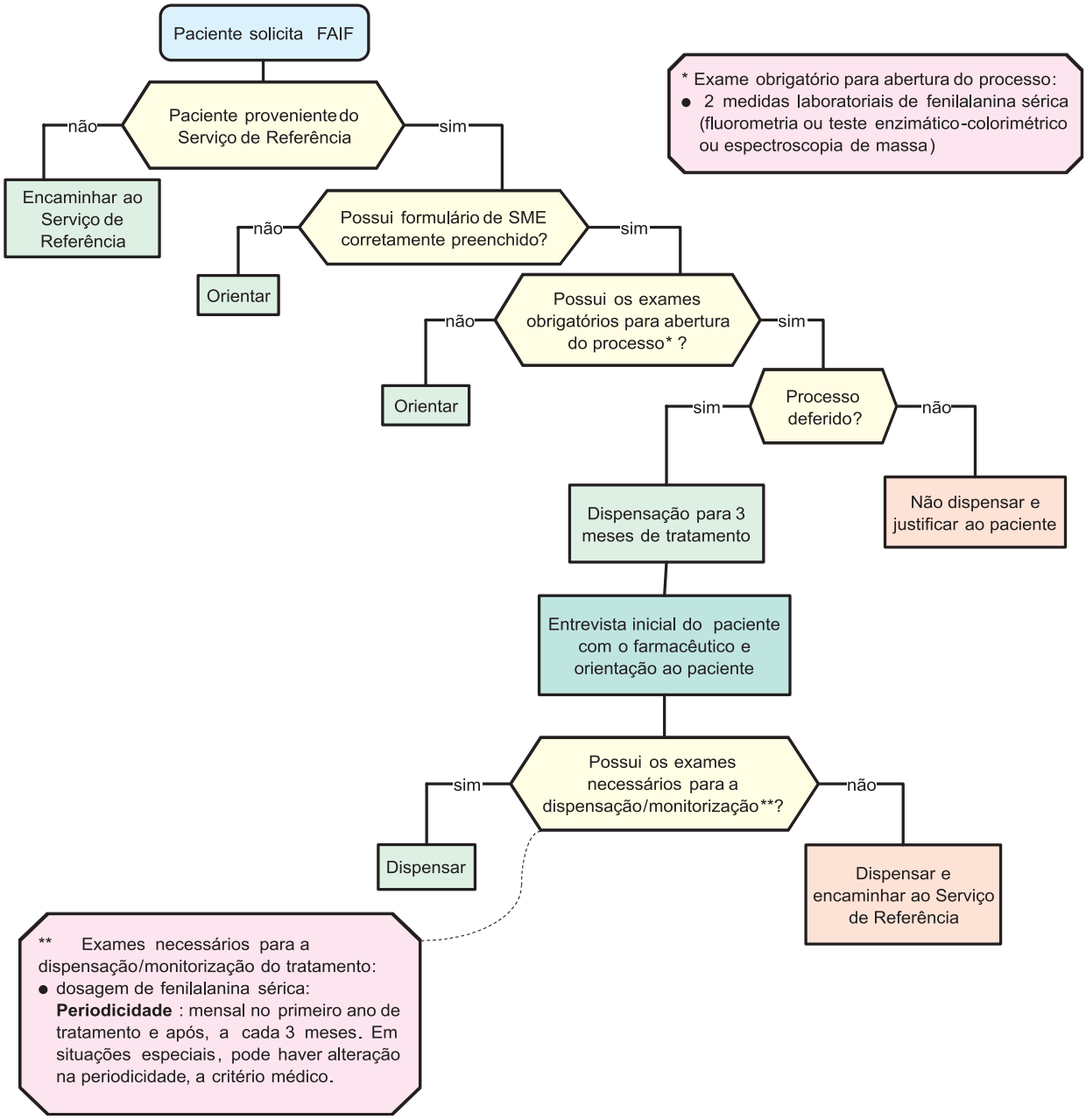


Monitorização

Clínica e Laboratorial (com análise quantitativa de fenilalanina)
- até 1 ano de idade: mensal
- Mais de 1 ano de idade: bimestral ou trimestral

OBS.: Conforme decisão da equipe multidisciplinar do Serviço de Referência que orienta o tratamento da fenilcetonúria, algumas situações especiais de dificuldade no seguimento do mesmo podem definir uma rotina diferenciada de acompanhamento clínico e/ou laboratorial, com a redução dos prazos acima propostos.

Fluxograma de Dispensação de Fórmula de Aminoácidos Isenta de Fenilanina
Fenilcetonúria



Guia de Orientação ao Paciente

Fórmula de Aminoácidos Isenta de Fenilalanina

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

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

A DIETA É UTILIZADA NO TRATAMENTO DA FENILCETONÚRIA, UMA DOENÇA GENÉTICA CARACTERIZADA PELO AUMENTO DA FENILALANINA NO SANGUE, QUE, SE TRATADA PRECOCEMENTE, EVITA SÉRIAS COMPLICAÇÕES.

1. SOBRE A DIETA

- Você está recebendo um produto com baixa concentração de fenilalanina.
- Por existirem 3 apresentações para crianças de até um ano de idade, outra para maiores de um ano, e outra ainda que pode ser utilizada tanto para menores quanto para maiores de um ano de idade - fique atento para utilizar a apresentação indicada de acordo com a faixa de idade do paciente.
- Guarde a dieta em local seco e longe de calor excessivo.
- Evite deixar a lata aberta para que não absorva umidade.

2. NA HORA DE TOMAR A DIETA

- A dieta é calculada de acordo com a idade, o peso e a necessidade nutricional.
- O produto normalmente é pó e deve ser misturado com água. Tome a quantidade indicada pelo seu médico.

3. USO DE OUTRAS DIETAS

- Não faça uso de outras dietas sem o conhecimento do seu médico ou orientação de um profissional de saúde.

4. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames laboratoriais garante uma monitorização sobre o efeito que a dieta está fazendo no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose.

5. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Pacientes em idade fértil que querem engravidar devem receber orientação médica.
- A amamentação pode ocorrer desde que haja controle semanal dos níveis de fenilalanina no sangue do bebê.
- A partir dos 4 meses de idade, outros alimentos como vegetais e frutas podem ser utilizados sempre com controle diário dos níveis de fenilalanina no sangue do bebê e com o acompanhamento de nutricionista.
- O tratamento deve ser feito por toda a vida.
- Lembre-se de que a suspensão da dieta pode causar danos sérios a sua saúde, sendo aconselhável sua manutenção.

6. PARA SEGUIR RECEBENDO A DIETA

- Retorne à farmácia a cada 3 meses com os seguintes documentos:
  - receita médica atual;
  - documento de identidade;
  - exames de laboratório: Dosagem de fenilalanina mensal até os primeiros 12 meses de tratamento e, após este período, a cada 3 meses.

7. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

- O início do tratamento precoce evita o aparecimento da doença e a criança pode levar uma vida normal.
- Apesar da restrição alimentar, o paciente pode ter um desenvolvimento físico e mental adequado.
- Mesmo que a descoberta da doença tenha sido feita após os três meses de idade, o tratamento com dieta especial melhora as condições de saúde do paciente.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR A DIETA,
DEVOLVA-A À FARMÁCIA.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Fibrose Cística

Enzimas Pancreáticas

Portaria SAS/MS nº 263, de 18 de julho de 2001.

1. INTRODUÇÃO

Fibrose cística é uma desordem genética (autossômica recessiva) caracterizada por infecções crônicas das vias aéreas, que leva ao desenvolvimento de bronquiectasias, insuficiência pancreática exócrina e disfunções intestinais, anormalidades das glândulas sudoríparas e disfunção genitourinária[1]. A incidência estimada é de 1:3.000 nascidos vivos entre caucasianos, caindo para 1:17.000 entre afro-americanos e para 1:90.000 entre asiáticos. Apresenta morbimortalidade muito elevada, com apenas 34% dos pacientes chegando à idade adulta e menos de 10% ultrapassando os 30 anos de idade – a sobrevida média é de 28 anos[1].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

E 84.- Fibrose Cística

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico Clínico

A maioria dos pacientes apresenta-se sintomática nos primeiros anos de vida; 15% dos pacientes, já nas primeiras 24 horas de vida, apresentam o íleo meconial. Outras manifestações comuns nos primeiros dois anos de vida são sintomas respiratórios – predominantemente tosse e infiltrados pulmonares recorrentes – e retardo no desenvolvimento. Até 4% dos pacientes são diagnosticados somente na fase adulta. O curso clínico da doença se caracteriza por períodos de remissão e exacerbação, com aumento da freqüência e severidade das exacerbações com o passar do tempo. Pneumotórax é comum (mais de 10%). Pequenas quantidades de sangue no escarro costumam estar associadas a infecções em pacientes com doença grave. Insuficiência respiratória e *cor pulmonale* são eventos finais. Relativamente ao do trato digestório, a síndrome do íleo meconial se apresenta com distensão abdominal, impossibilidade de evacuação e vômitos. Adultos também podem exibir quadro semelhante ao do íleo meconial (com dor em quadrante ínfero-direito, perda do apetite, vômitos e ocasionalmente uma massa palpável). No trato genitourinário, observam-se puberdade tardia, azoospermia em até 95% dos homens e infertilidade em 20% das mulheres[1].



3.2. Diagnóstico Laboratorial

A primeira anormalidade funcional observada no pulmão de uma criança com fibrose cística é o aumento na relação volume residual-capacidade pulmonar total. Mudanças posteriores incluem diminuição na capacidade residual total e no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1). Alterações radiológicas iniciam por hiper-expansão, evoluindo para sinais de impactação de muco e culminando com bronquiectasias. A análise do teor de

Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Paulo D. Picon
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

cloro no suor (juntamente com a clínica compatível) faz o diagnóstico. Apenas 1% a 2% dos pacientes apresentarão níveis normais de cloro[1].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Critérios clínicos compatíveis juntamente e dosagem de cloro no suor.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- hipersensibilidade a proteínas de suínos;
- pancreatite aguda ou crônica agudizada.

6. CASOS ESPECIAIS

Pacientes com colonopatia fibrosante devem utilizar doses baixas de lipase (500 a 2.500 U/kg/refeição).

7. TRATAMENTO

7.1. Fármaco

Enzimas pancreáticas

7.2. Esquema de administração

Deve-se iniciar com 1.000 U/kg/refeição de lipase para menores de 4 anos e 500 U/kg/refeição para maiores de 4 anos; usualmente metade de dose é utilizada para lanches. A dose total diária deve refletir aproximadamente 3 refeições e 2 a 3 lanches. Se sinais e sintomas de mal-absorção persistem, incrementos nas doses podem ser realizados. Não se sabe a segurança de doses entre 2.500 e 6.000 U/kg/refeição; acima desta dose o risco de colonopatia fibrosante tem sido descrito[2-4]. No caso do desenvolvimento de colonopatia, a dose deve ser reduzida para 500 a 2.500 U/kg[2,5]. O uso de antiácidos aumenta a biodisponibilidade por diminuir a inativação pelo pH baixo[4]. As diferentes apresentações das enzimas mostram variabilidade muito grande de efeito, sendo fortemente recomendada a manutenção da mesma preparação durante todo o tratamento; caso seja necessária a troca, deve haver acompanhamento médico[4]. Apresentações com elevadas concentrações de lipase parecem ter a mesma eficácia que apresentações de baixa concentração[4,6], porém não são recomendadas para crianças com menos de 15 anos[7]. **Dose máxima diária não deve ultrapassar 10.000 U/kg de lipase**[7]; caso não se consiga controle adequado dos sintomas, doses maiores poderão ser utilizadas após avaliação por comitê de especialistas nomeados pelo Gestor Estadual.

7.3. Tempo de tratamento

O tratamento deve ser mantido indefinidamente.

8. MONITORIZAÇÃO

O ajuste da dose será realizado por meio da dosagem de nitrogênio e do conteúdo de gordura nas fezes[4].

Efeitos adversos são hiperuricemia, náuseas e vômitos, colonopatia fibrosante (principalmente com doses elevadas), hiperuricosúria e cristalúria (cristais de ácido úrico), hipersensibilidade pulmonar (devido à inalação do pó); anafilaxia é rara.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boucher RC. Cystic Fibrosis. In Fauci AS, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. 1998
2. Borowitz, Drucy S., Grand, RJ, Durie PR, Consensus Committee (sup A) . Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 1995 Nov;127:681-4.
3. FitzSimmons SC, Burkhart GA., Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, Lloyd-Still JD, Lowenfels AB. High dose pancreatic-enzime supplements and fibrosing colonopathy in chindren with cystic fibrosis. N Engl J Med 1997:336:1283-89

4. Hutchison TA, Shaban DR, Anderson ML (Eds): DRUGDEXâ System. MICROMEDEX, Inc. Englewood, Colorado(vol 105 – [2000])
5. Stevens JC, Maguiness KM, Hollingsworth, JH, Douglas K, Chong SKF . Pancreatic enzime supplementation is cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonophaty. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:80-4.
6. Gan KH, et al. Comparison of a high lipase pancreatic enzyme extract with a regular pancreatin preparation in adult cystic fibrosis patients. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1994;8:603-7
7. Powell CJ. Colonic toxicity from pancreatins: a contemporary safety issue. Lancet 1999;353:911-15.



Ficha Farmacoterapêutica
Fibrose Cística - Enzimas Pancreáticas

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?
☐ pancreatite aguda
☐ outras

2.2. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.3. Faz uso de antiácidos? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia

Obs.: Desaconselhar o uso de antiácidos que contenham carbonato de cálcio e hidróxido de magnésio.

2.4. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não
☐ sim ➔ Com que freqüência? _____

2.5. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1. Apresentou alteração de dose?
✓ não ➔ Registrar dosagem de nitrogênio e do conteúdo de gordura nas fezes
✓ sim ➔ Dispensar

Data	Dosagem de nitrogênio	Conteúdo de gordura

Obs.: A alteração da dose pode ser feita quando houver aumento do nitrogênio e de gordura nas fezes.

Valores normais do conteúdo de gordura nas fezes:
- < 7 g/24 h quando 60-100 g/dia de gorduras são ingeridos por 3 dias;
- < 5 g/24 h quando 50 g/dia de gorduras são ingeridos por 3 dias.

Valor normal da dosagem de nitrogênio nas fezes:
- < 2,5 g/dia.

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas ?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

1) reações alérgicas de pele, 2) irritação da mucosa da boca, 3) respiração curta, 4) problemas respiratórios, 5) aperto no peito, 6) obstrução nasal, 7) diarréia, 8) obstrução intestinal, 9) náusea, 10) dor de estômago,11) sangue na urina,12) dor nas articulações, 13) pés e pernas inchadas, 14) outras

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

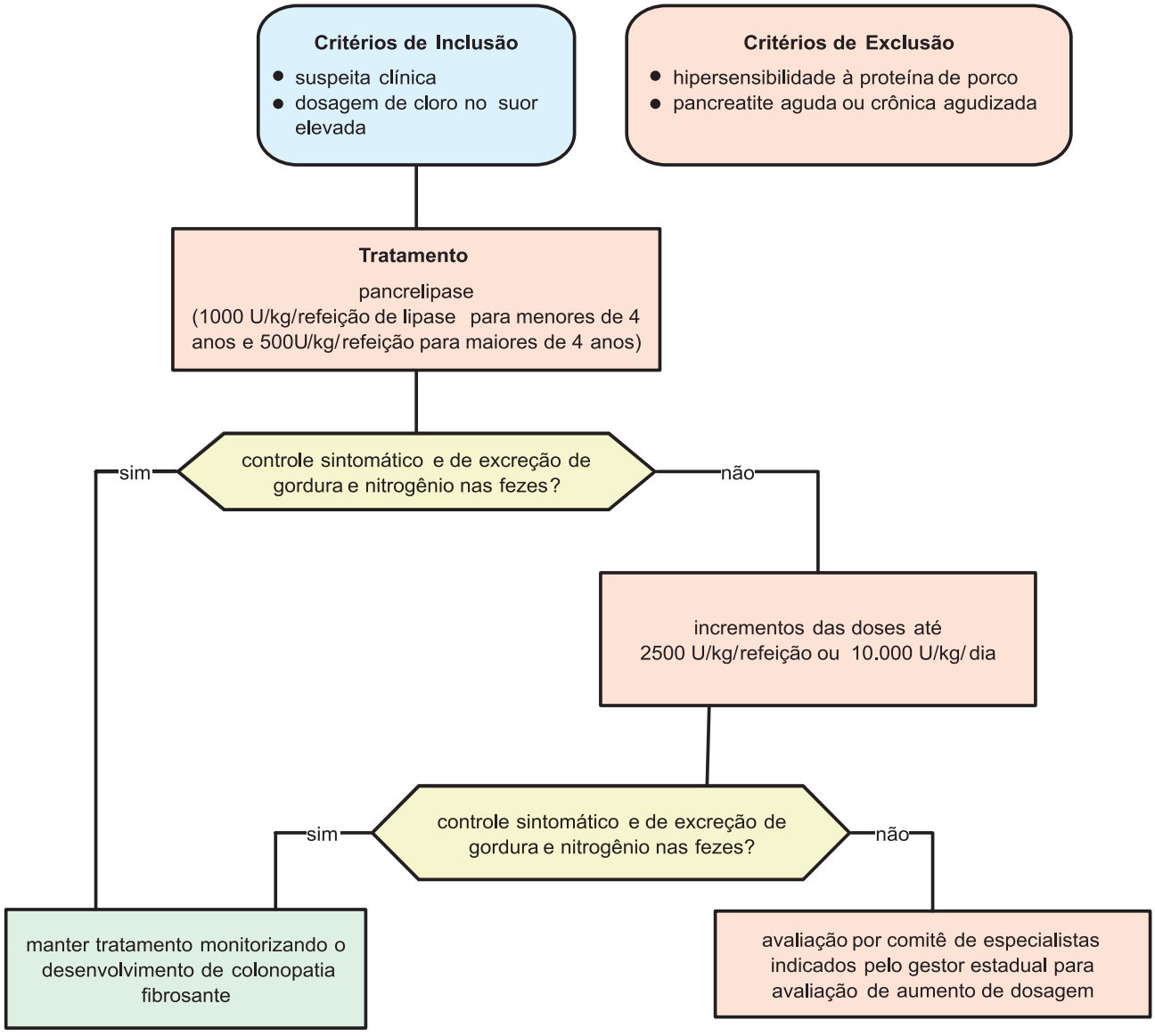
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

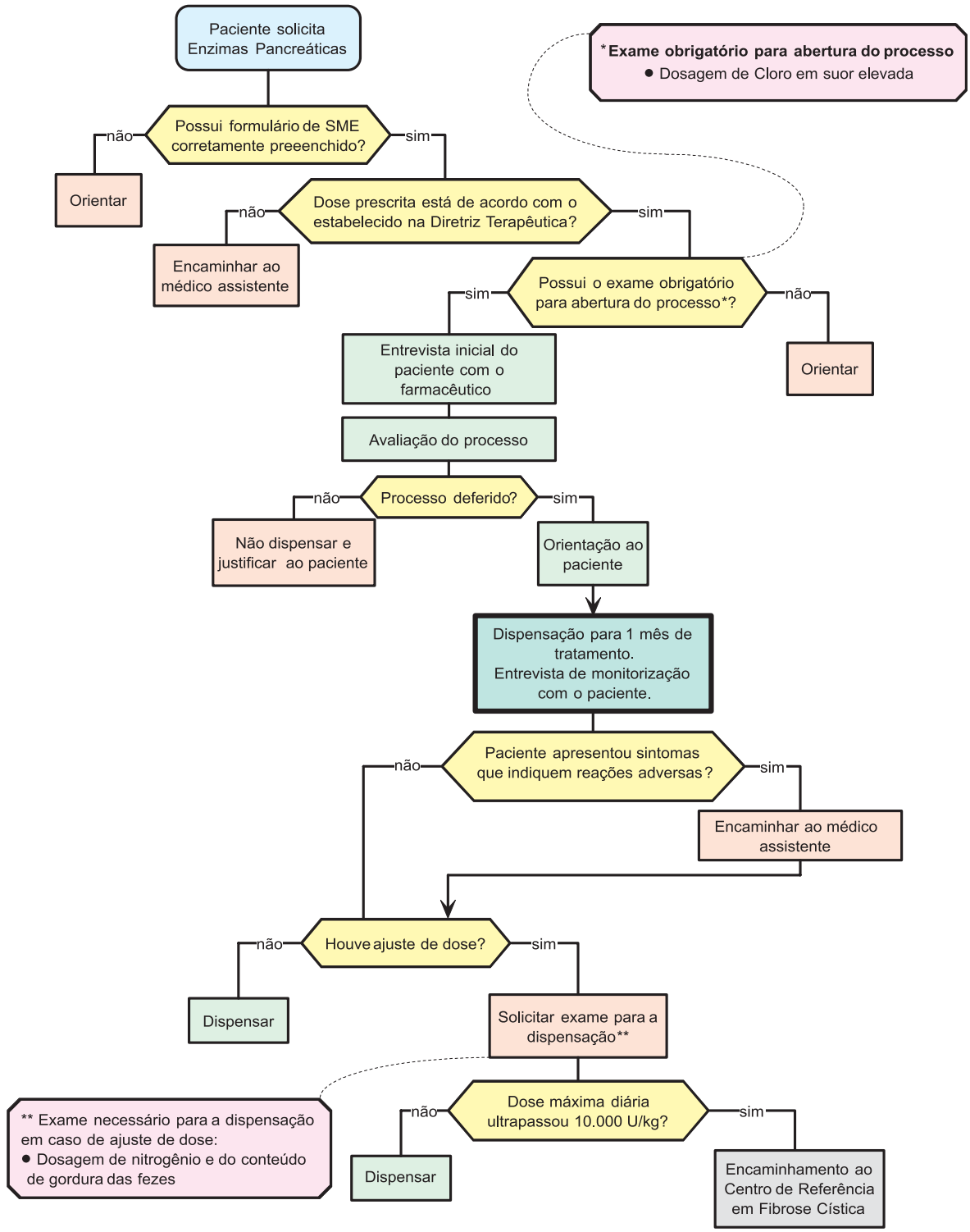
Observações:



Fluxograma de Tratamento da Fibrose Cística
Enzimas Pancreáticas



Fluxograma de Dispensação de Enzimas Pancreáticas
Fibrose Cística



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 CHANCES DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO CONTRIBUI PARA A DIGESTÃO DOS ALIMENTOS NO ORGANISMO EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o frasco protegido do calor e da umidade; evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas ou comprimidos inteiros, sem mastigar ou triturar, com um copo de água. Isto diminui o risco de irritação da mucosa da boca.
- Somente em casos em que haja muita dificuldade em engolir, proceda a abertura da cápsula, misturando o pó em um pouco de água ou alimento, sem que haja a necessidade de mastigar (gelatina, por exemplo).
- Tome antes ou durante as refeições para atingir o máximo efeito desejado.
- Siga os horários estabelecidos pelo médico.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como diarréia, obstrução intestinal, náusea, dor de estômago, sangue na urina, pés e pernas inchadas, dor nas juntas.
- Mais raramente podem ocorrer reações alérgicas na pele (vermelhidão e coceira), irritação da mucosa da boca, problemas respiratórios, aperto no peito, entupimento nasal.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento; comunique o fato a seu médico.
- Se outros efeitos aparecerem, comunique o fato a seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de medicamentos antiácidos à base de carbonato de cálcio e hidróxido de magnésio. Em caso de dúvida, procure orientação do farmacêutico.
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso a sua saúde.

5. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de identidade
- Se o médico aumentar a dosagem do medicamento, também é necessária a apresentação de:
  - dosagem de nitrogênio nas fezes
  - dosagem do conteúdo de gordura nas fezes

6. EM CASO DE DÚVIDAS

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

7. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Termo de Consentimento Informado
Enzimas Pancreáticas

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **enzimas pancreáticas** para o tratamento da fibrose cística.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que as enzimas pancreáticas podem trazer os seguintes benefícios:

- crescimento normal;
- diminuição dos sintomas gastrointestinais;
- melhora de qualidade de vida;
- melhora de sobrevida.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamento classificado na gestação como categoria C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade conhecida a enzima ou a proteína de suínos;
- possibilidade de ocorrência de hiperuricemia, náuseas, diarréia ou constipação, hiperuricosúria, lacrimejamento, broncoespasmo e chiado no peito; mais raramente, vermelhidão da pele, encurtamento da respiração e irritação da boca;
- limite máximo da dose de 10.000 UI/kg/dia, devido ao risco de colonopatia fibrosante.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		

_____

Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:

_____ _____

Assinatura e carimbo do médico | Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Hepatite Viral Crônica B

Interferon alfa, Lamivudina

Portaria SAS/MS nº 860, de 04 de novembro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (HBV) afeta aproximadamente 350 milhões de pessoas, sendo uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular em todo o mundo.

O HBV é um DNA vírus pertencente à família dos hepadnavírus, apresentando no seu genoma um DNA circular e parcialmente duplicado de aproximadamente 3.200 pares de bases.

O vírus da hepatite B pode causar infecção aguda ou crônica. O diagnóstico de infecção crônica pelo HBV é feito quando há a persistência do marcador HBsAg por mais de 6 meses no soro, dosado por meio de testes imunológicos. O aparecimento de anti-HBs e o desaparecimento do HBsAg indicam cura da infecção pelo HBV[1]. A infecção crônica ocorre em aproximadamente 90% das crianças infectadas ao nascimento, em 25%-50% dos infectados entre 1 e 5 anos e em menos de 5% daqueles infectados durante a idade adulta. Outro marcador importante para o entendimento da infecção crônica pelo HBV é o HBeAg. O HBeAg é uma proteína nuclear que indica replicação e infectividade viral. Sua presença está geralmente associada com cargas virais elevadas no soro e doença hepática ativa[2].

A hepatite B crônica geralmente se divide em duas fases ao longo da vida.

Na primeira fase, existe uma replicação viral pronunciada. Nessa fase as tentativas do sistema imunológico de eliminar o vírus acarretam destruição dos hepatócitos com conseqüente elevação das transaminases. Em pacientes em que a doença foi adquirida no período perinatal, pode haver uma fase inicial prévia de imunotolerância, em que, apesar da alta replicação viral, não há resposta imunológica, não havendo elevação de transaminases ou atividade à histologia[3].

A segunda fase é caracterizada por baixos ou indetectáveis níveis de replicação viral, com normalização das transaminases e atenuação da atividade inflamatória.

Na transição da primeira para a segunda fase, ocorre a negativação do HBeAg com surgimento no soro de anti-HBe, chamada de soroconversão. Entretanto, uma pequena proporção dos pacientes que sofrem soroconversão, e portanto tornam-se HBeAg negativos, persistem com níveis de HBV DNA altos e níveis de ALT elevados. Esses pacientes são portadores de uma variante do HBV que não produz HBeAg devido a uma mutação no pre-core ou região promotora do pre-core. Nesses pacientes, em que o HBeAg não diferencia pacientes com e sem replicação significativa, são necessários testes de quantificação viral. A reação em tempo real quantitativa da cadeia de polimerase tem sido utilizada para quantificação do vírus B e tem se mostrado muito sensível, acurada e com uma ampla faixa de linearidade (podendo medir de 400 a 10 bilhões de cópias sem distorções)[4-6], combinando as boas características de outros testes[5]. Não existe consenso sobre que ponto de corte deveria ser utilizado para definir replicação significativa. Alguns estudos tentaram correlacionar

Equipe Técnica: Guilherme Becker Sander, Rafael Maffessoni, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Luiz Edmundo Mazzoleni
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

a carga viral com a atividade da infecção[7-9], tendo mostrado que cargas virais abaixo de 50.000 a 100.000 cópias estão associadas com carreadores assintomáticos e quantificações acima desses valores estão associados com hepatite crônica em atividade. Essa também seria aproximadamente a carga viral a partir da qual os exames DNA HBV por hibridização ou DNA ramificado ficariam positivos[10]. Em estudo com 202 pacientes, obteve-se uma sensibilidade de 87,3% para a detecção de atividade inflamatória (sugerida pela elevação de transaminases) ao usar-se um ponto de corte de 100.000 cópias/ml e de 89,5% utilizando-se como ponto de corte 30.000 cópias/ml, enquanto a especificidade obtida foi de 100% com ambos os valores[11].

O objetivo do tratamento é diminuir a progressão do dano hepático através da supressão sustentada da replicação viral, mesmo que não se obtenha a eliminação do vírus. A negativação sustentada dos marcadores de replicação viral ativa (HBeAg e carga viral abaixo de 30.000 cópias/ml) resulta em remissão clínica, bioquímica e histológica[12]. O dano hepático, levando à cirrose, ocorre em pacientes com replicação ativa do vírus, porém é menor naqueles onde os níveis de HBV DNA são baixos, apesar da persistência do HBsAg. Portanto, são os pacientes com replicação viral ativa os que mais necessitam ser tratados.

Resposta ao tratamento é geralmente definida como a supressão sustentada do HBeAg e HBV DNA e melhora nos parâmetros de dano hepático (normalização da ALT e diminuição da necroinflamação na biópsia hepática) dentro de 12 meses do início do tratamento[13]. Ainda não está claramente definido se estes desfechos intermediários se traduzirão nos benefícios que realmente se esperam do tratamento, ou seja, diminuição da evolução para cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular com aumento da qualidade e da expectativa de vida. Para pacientes cirróticos, o desaparecimento do HBeAg, tanto induzido pelo tratamento quanto espontaneamente, associa-se a diminuição do risco de descompensação e melhora da sobrevida[14-21].

As opções farmacológicas atuais para o HBV são o interferon alfa e a lamivudina. O interferon alfa-2b foi aprovado nos Estados Unidos em 1992 para uso em pacientes com hepatite B crônica. Seu mecanismo de ação envolve efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores. Durante o tratamento, pode ocorrer um comprometimento da função hepática, devendo, portanto, haver uma adequada reserva funcional antes do início do seu uso. A lamivudina é o primeiro análogo dos nucleosídeos a ser aprovado para o uso em hepatite B crônica. É também o único agente dessa classe que foi estudado em ensaios clínicos de longo prazo, apresentando rápida absorção quando ingerido por via oral e apresentando poucos efeitos adversos[22]. Tanto o interferon quanto a lamivudina têm eficácia similar nos ensaios clínicos.

O tratamento com interferon tem a vantagem de ser mais curto, embora seja realizado por via subcutânea e possuir maior número de efeitos adversos potenciais. O tratamento com lamivudina é realizado por via oral e tem menos efeitos adversos, mas pode selecionar cepas mutantes resistentes, ainda sendo incertas tanto a durabilidade da resposta quanto a significância clínica do aparecimento destas variantes com resistência[1].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

B18.1 Hepatite Viral Crônica B sem agente delta

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes que se enquadrarem em todos os seguintes critérios:

a) idade superior a 2 anos;
b) HBsAg positivo no soro por mais de 6 meses;
c) HBeAg positivo ou HBeAg negativo com carga viral do HBV superior a 30.000 cópias/ml;
d) ALT superior a 2 vezes o limite superior da normalidade em pelo 2 determinações com intervalos superiores a 30 dias nos últimos 6 meses;
e) biópsia hepática com atividade necroinflamatória moderada a intensa e/ou fibrose moderada a intensa (≥ A2 e/ou ≥F2 pela classificação de Metavir/Sociedade Brasileira de Patologia).

Observação: Os pacientes em lista de espera para transplante devem ser tratados segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico para esta situação aprovado pelo Ministério da Saúde.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

4.1. Interferon-alfa

Pacientes com qualquer um dos seguintes critérios não deverão receber interferon alfa:

a) contagem de plaquetas < 70.000 ou contagem de neutrófilos < 1.500 / mm^3;
b) cardiopatia grave;
c) neoplasias outras que não carcinoma hepatocelular;
d) diabete melito tipo 1 de difícil controle;
e) cirrose hepática descompensada (Child B ou C);
f) psicose;
g) depressão grave ou refratária ao tratamento;
h) convulsões não controladas;
i) imunodeficiência primária;
j) pacientes transplantados;
k) gravidez (β-HCG positivo) ou mulheres em idade fértil sem contracepção adequada;
l) doenças auto-imunes;
m) hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula do interferon alfa;
n) tratamento prévio com interferon alfa;
o) não concordância com os termos do Consentimento Informado.

4.2. Lamivudina

Pacientes com qualquer um dos seguintes critérios não deverão receber lamivudina:

a) portadores do vírus HIV, nas doses preconizadas nesse Protocolo, pela indução de resistência do HIV à lamivudina quanto exposto ao medicamento nas doses preconizadas para o tratamento do HBV. Tratamento em Centros de Referência para o tratamento da hepatite B;
b) hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula da lamivudina;
c) mulheres férteis sem adequado controle contraceptivo;
d) gravidez (o uso de lamivudina durante a gestação só deve ser considerado em casos em que os potenciais benefícios claramente sejam maiores que os potenciais riscos);
e) não concordância com os termos do Consentimento Informado.

5. TRATAMENTO

5.1. Medicamentos

5.1.1. Interferon alfa

Uma resposta positiva, definida como negativação dos marcadores de replicação viral (HBeAg e HBV DNA por hibridização) dentro de 12 meses do início do tratamento pode ser alcançada em 30%-40% dos pacientes, enquanto a negativação do HBsAg ocorre em 5%-10% dos pacientes[22].

Uma metanálise, publicada em 1993, revisou 15 ensaios clínicos randomizados controlados, envolvendo 837 pacientes que receberam interferon alfa nas doses de 5-10 milhões de unidades administrado tanto diariamente quanto 3 vezes por semana por 4-6 meses. Houve negativação do HBeAg em 33% dos casos tratados e em 12% dos controles, enquanto a negativação do HBsAg ocorreu em 7,8% dos tratados e em 1,8% dos controles. A análise estratificada mostrou que altos níveis de ALT, baixa carga viral, sexo feminino e maiores graus de atividade e fibrose na biópsia hepática se correlacionaram com uma melhor resposta ao tratamento[22].

Estudos com seguimento de longo prazo (5-10 anos), realizados na Europa e América do Norte demonstraram que entre 95%-100% dos pacientes que responderam inicialmente ao tratamento permanecem com HBeAg negativo durante 5-10 anos e que entre 30%-86% deles negativam o HBsAg[24-26]. Por outro lado, estudos realizados em países asiáticos mostraram uma taxa menor de respostas duradouras e raramente ocorria a negativação do HBsAg[27,28].

Outro aspecto importante do tratamento com interferon diz respeito ao seu uso em pacientes com HBeAg negativo. Estudos controlados randomizados apontam uma resposta de 38%-90% no grupo tratado e 0%-37% nos controles. No entanto, a taxa de resposta sustentada em 1 ano foi de



apenas 10%-47% nos tratados e 0% nos controles. Na análise de longo prazo, as taxas de resposta sustentada foram de 41% em 6 meses após o tratamento para 22% em 2-5 anos. Assim, 40%-60% dos pacientes HBeAg negativos apresentam resposta ao interferon durante o tratamento, porém pelo menos a metade deles recidiva quando o tratamento é suspenso, sendo que uma resposta duradoura para um tratamento de 12 meses de interferon situa-se em torno de 15%-25%[21].

Finalmente, quanto ao impacto do tratamento com interferon na história natural da hepatite B crônica, as evidências apontam para um benefício nos pacientes tratados, tanto pela prevenção de hepatocarcinoma (em estudos de populações asiáticas) quanto pela prevenção de hepatopatia avançada (em estudos europeus e norte-americanos)[24,28]. Em todos os estudos de seguimento de longo prazo de pacientes tratados com interferon, a melhora da sobrevida se correlacionou com idade mais jovem, ausência de cirrose e resposta positiva ao tratamento (negativação do HBeAg, HBV DNA e normalização bioquímica)[21].

5.1.2. Lamivudina

Esta droga inibe competitivamente a transcriptase reversa viral e termina com a extensão da cadeia de DNA pró-viral. Estudos pilotos em pacientes com hepatite B crônica demonstraram que a terapia com 100 mg/dia de lamivudina gerava uma redução média de 1.000 vezes no HBV DNA, seguida de melhora nos níveis de aminotransferases[29].

Em ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, respostas histológicas ocorreram em 52%-56% dos pacientes tratados com lamivudina e em 23%-25% dos controles (P<0,001). Negativação do HBeAg ocorreu em 17%-33% dos tratados e em 11%-13% dos controles (P<0,05) e normalização sustentada nos níveis de ALT em 41%-72% dos tratados e em 7%-24% dos controles (P<0,001). Nesses estudos, a dose de lamivudina utilizada foi de 100mg/dia e a duração do tratamento foi de 52 semanas. A análise dos fatores que se correlacionaram com a negativação do HBeAg mostrou que níveis baixos de HBV DNA e níveis elevados de ALT eram os mais importantes. De fato, em pacientes com níveis de ALT baixos, o efeito da lamivudina foi mínimo[30-32]. Em outra metanálise com 4 ensaios clínicos, os maiores fatores preditivos de soroconversão com o uso de lamivudina foram ALT elevada e intensidade da atividade inflamatória à histologia[33].

A lamivudina, quando utilizada por um período prolongado, pode gerar resistência, induzindo o surgimento de cepas mutantes YMDD as quais são capazes de replicar a despeito do tratamento. A resistência à lamivudina é proporcional ao tempo de uso da droga, sendo detectada em 17% dos pacientes após 1 ano de uso, em 40% em 2 anos, em 55% em 3 anos e em 67% em 4 anos[34]. Apesar disso, alguns pacientes que desenvolvem resistência à lamivudina podem apresentar soroconversão e melhora nos níveis de ALT. Contudo, em um estudo que acompanhou 32 pacientes utilizando lamivudina por períodos prolongados em que houve recidiva da replicação viral significativa, observou-se piora dos níveis de ALT em todos eles após 24 meses de acompanhamento[35]. A significância clínica dessa resistência permanece controversa e não totalmente definida. Vários estudos multicêntricos mostraram que a análise histológica após 3 anos de tratamento apresentou melhora na necroinflamação, apesar da resistência[36]. Entretanto, em outros estudos a redução nos níveis de ALT e a melhora do padrão histológico foram observados apenas em pacientes sem resistência à lamivudina[37,38]. Assim, uma das grandes metas para as futuras investigações clínicas será focada para a prevenção da resistência viral, principalmente nos pacientes em uso prolongado de análogos nucleosídeos.

5.2. Esquemas de Administração

5.2.1. Interferon-alfa

A dose de interferon recomendada é de 5.000.000 UI por dia por 16 semanas consecutivas, por via subcutânea (SC).

Como alternativa terapêutica pode-se sugerir 10.000.000 UI, 3 vezes por semana. Para crianças até 12 anos a dose recomendada é de 6.000.000 UI/m^2, SC, 3 vezes por semana, sendo a dose máxima 10.000.000 UI, 3 vezes por semana.

5.2.2. Lamivudina

A dose recomendada para pacientes com função renal normal e sem co-infecção pelo HIV é de 100 mg/dia. A dose pediátrica é de 3 mg/kg/dia, sendo a dose máxima a de 100 mg/dia. Em pacientes com insuficiência renal, deve-se ajustar a dose conforme a tabela a seguir:

Tabela 1 – Dose de lamivudina ajustada para a função renal[39]

Depuração de Creatinina Endógena (DCE)	Dose recomendada de Lamivudina
≥ 50 ml/min	100 mg/dia
30-49 ml/min	Primeira dose de 100 mg, após 50 mg/dia
15-29 ml/min	Primeira dose de 100 mg, após 25 mg/dia
5-14 ml/min	Primeira dose de 35 mg, após 15 mg/dia
< 5 ml/min	Primeira dose de 35 mg, após 10 mg/dia

5.3. Tempo e Critérios para Interrupção do Tratamento

5.3.1. Interferon alfa

O tempo de tratamento recomendado para pacientes com hepatite B crônica ativa e HBeAg positivo é de 16 semanas. Para pacientes com HBeAg negativo e carga viral do HBV acima de 30.000 cópias/ml, o tempo de tratamento recomendado é de 12 meses.

Deverão interromper o tratamento antes das 16 semanas os pacientes que forem intolerantes ao tratamento e os que desenvolverem efeitos adversos sérios. Para os pacientes com alterações na contagem de plaquetas ou neutrófilos, sugere-se alteração no tratamento de acordo com as tabelas 2 e 3. Após o retorno das contagens hematológicas aos valores basais, os pacientes podem voltar a receber a dose plena programada inicialmente[40].

Tabela 2 – Modificações de dose de interferon alfa de acordo com parâmetros hematológicos (pacientes adultos)

Leucócitos	Granulócitos	Plaquetas	Dose de interferon
<1500/mm^3	<750/mm^3	<50.000/mm^3	Reduzir 50%
<1200/mm^3	<500/mm^3	<30.000/mm^3	Interromper

Tabela 3 – Modificações de dose de interferon alfa de acordo com parâmetros hematológicos (pacientes pediátricos)

Leucócitos	Granulócitos	Plaquetas	Dose de interferon
<1500/mm^3	<1000/mm^3	<100.000/mm^3	Reduzir 50%
<1200/mm^3	<750/mm^3	<70.000/mm^3	Interromper

5.3.2. Lamivudina

O tempo de tratamento recomendado para pacientes HBeAg positivos é de 12 meses. O tratamento pode ser continuado por períodos maiores naqueles pacientes que não tiverem obtido soroconversão após um ano de tratamento, porém os possíveis benefícios dessa terapêutica devem ser contrabalançados com o risco de os pacientes desenvolverem mutações resistentes à lamivudina.

Para pacientes em uso de lamivudina que tiverem recaída devido ao surgimento de cepas mutantes resistentes, o uso de lamivudina pode ser mantido enquanto houver evidência de benefício (diminuição da ALT e da carga viral e melhora de variáveis clínicas).

Em pacientes em tratamento com lamivudina com mutação pre-core, ainda não está estabelecida a duração ideal do tratamento.

6. SITUAÇÕES ESPECIAIS

6.1. Crianças e adolescentes

O uso de interferon mostrou-se efetivo em crianças com hepatite crônica B com mais de 2 anos de idade. Uma metanálise analisou os resultados de 6 ensaios clínicos que avaliaram diferentes esquemas de interferon (3-10 milhões de UI/m^2, 3 vezes por semana por 12 a 48 semanas) em 240 crianças (com idades variando de 2 a 17 anos), todas HBeAg positivas[41]. Análise conjunta dos grupos tratados, mostrou negativação do HBeAg ao final do período de acompanhamento em 23% *versus* 11% do grupo não-tratado. Os fatores preditivos de boa resposta são os mesmos dos adultos, incluindo ALT elevada, baixa viremia e sexo feminino. Contudo, outro estudo acompanhou, por um período médio de 69 meses, um grupo de 107 crianças que haviam

participado de 2 ensaios clínicos comparando interferon *versus* placebo. Os autores observaram soroconversão espontânea HBeAg/anti-HBe também no grupo controle que não havia recebido tratamento, não havendo, ao final do estudo, diferença entre os grupos tratado e não-tratado na taxa de soroconversão[42]. Assim, permanece incerto o benefício a longo prazo desta terapia em crianças.

A lamivudina em crianças e adolescentes foi avaliada em ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo[43]. Foram randomizadas 286 crianças (2 a 17 anos) HBeAg positivas randomizadas na proporção 2:1 para uso de lamivudina ou placebo por 52 semanas. Entre as 191 crianças tratadas com lamivudina, 23% apresentaram perda do HBeAg e negativação do DNA-HBV, comparadas com 12 (13%) das 95 crianças do grupo placebo (P=0,04). Assim como em adultos, os níveis de transaminases pré-tratamento foram os melhores preditores de resposta. A lamivudina foi bem tolerada, porém 18% dos pacientes tratados apresentaram mutantes YMDD, embora com diminuição dos níveis de ALT e DNA. A lamivudina mostrou ter eficácia em pacientes entre 2 e 17 anos similar à dos adultos, contudo permanece a indicação de não tratar e apenas monitorizar os pacientes na fase de imunotolerância devido à baixa resposta virológica à lamivudina nesses casos. Em pacientes com HBeAg positivo e/ou carga viral com mais de 30.000 cópias/ml com transaminases elevadas, deve-se considerar a idade do paciente, a probabilidade de resposta ao tratamento e a gravidade da doença hepática *versus* a probabilidade do desenvolvimento de mutações cujo significado prognóstico ainda é incerto[3].

6.2. Co-infecção HBV e vírus da hepatite delta (HDV)

Pouco se sabe sobre as opções de tratamento do HDV. A lamivudina foi avaliada em estudos de fase II e mostrou-se ineficaz em inibir a replicação do HDV. Existem poucos estudos sobre o uso do interferon alfa nessa situação. Em um ensaio clínico com 61 pacientes, não houve diferença na taxa de resposta viral sustentada entre os grupos utilizando placebo e interferon 3 a 5 milhões de UI/m^2 3 vezes/semana[44]. Outro estudo utilizando 9 milhões de UI 3 vezes/semana conseguiu maiores taxas de resposta viral, bioquímica e histológica[45]. Devido às dificuldades de diagnóstico, tratamento e acompanhamento, os pacientes com HBV-HDV devem ser acompanhados e manejados em Centros de Referência.

6.3. Pacientes cirróticos ou com coagulopatias

Esses pacientes podem ser tratados sem a realização da biópsia desde que se encontrem em fase replicativa, caracterizada pela presença do HBeAg positivo ou por teste quantitativo do HBV-DNA com mais de 30.000 cópias por ml.

6.4. Co-infecção HBV e HIV

Pacientes infectados tanto pelo vírus do HBV quanto do HIV devem ser manejados em Centros de Referência para o tratamento de hepatites virais.

7. MONITORIZAÇÃO

7.1. Avaliação inicial

Os pacientes com hepatite B candidatos à inclusão neste Protocolo de Tratamento devem ser submetidos a uma avaliação inicial. Nessa avaliação devem constar anamnese completa, exame físico e os seguintes exames complementares:

- hemograma completo com contagem de plaquetas;
- ALT, AST;
- tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina;
- creatinina, glicemia de jejum;
- biópsia hepática do último ano, salvo nos casos de cirrose com diagnóstico clínico ou coagulopatia (ver item 6.3);
- HBsAg;
- HBeAg e anti-HBe;
- anti-HIV;
- anti-HCV;
- β-HCG em mulheres em idade fértil;
- pacientes com HBsAg positivo, ALT elevada e HBeAg negativo deverão realizar teste quantitativo para HBV-DNA;
- pacientes em avaliação para o uso de interferon deverão realizar TSH.

7.2. Monitorização durante o tratamento com interferon

Os pacientes deverão ser monitorizados, principalmente nas fases iniciais do tratamento. Os exames mínimos que os pacientes deverão realizar durante o tratamento são:

- hemograma, plaquetas, ALT a cada 15 dias no primeiro mês e, após, mensalmente;
- TSH e glicemia de jejum a cada 3 meses.

7.3. Monitorização durante o tratamento com lamivudina

Os pacientes deverão ser monitorizados, principalmente nas fases iniciais do tratamento. Os exames mínimos que os pacientes deverão realizar durante o tratamento são:

- ALT mensais.

7.4. Monitorização após o tratamento com interferon ou lamivudina

Após o tratamento os pacientes devem realizar os seguintes exames:

- ALT, AST, HBeAg e anti-HBe no final do tratamento e semestralmente por 1 ano e, após, anualmente;
- pacientes com prováveis cepas mutantes pre-core não precisam realizar HBeAg e anti-HBe após o tratamento, mas deverão realizar acompanhamento no final do tratamento, semestralmente por 1 ano e, após, anualmente com teste quantitativo para HBV-DNA.

8. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

- Negativação do HBeAg com ou sem surgimento do anti-HBe.
- Negativação do HBV DNA por hibridização ou DNA ramificado ou redução da carga viral por teste quantitativo para HBV-DNA para valores abaixo de 30.000 cópias/ml.
- Normalização das transaminases.
- Diminuição da necroinflamação na biópsia hepática.
- Melhora da função hepática.
- Redução da evolução para doença hepática terminal.
- Redução na probabilidade de evolução para carcinoma hepatocelular.
- Melhora na qualidade e expectativa de vida.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee WM. Hepatitis B Virus Infection. N Engl J Med 1997;337:1733-45.
2. Chan HL, Ghany MG, Lok ASF. Hepatitis B in Schiff´s Diseases of the Liver. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998:757-92 .
3. Lok ASF. Chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002;346:1682-3.
4. Brechtbuehl K, Whalley AS, Dusheiko GM, Saunders NA. A rapid real-time quantitative polymerase chain reaction for hepatitis B virus. J Virol Methods 2001;93:105-13.
5. Weinberger KM, Wiedenmann E, Böhm S, Jilg W. Sensitive and accurate quantitation of hepatitis B virus DNA using a kinetic fluorescence detection system (TaqMan PCR). J Virol Methods 2000; 85:75-82.
6. Pas SD, Fries E, Man RA, Osterhaus ADME, Niesters HGM. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. J Clin Microbiol; 38:2897-01.
7. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recorrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immnuoprophylaxis. J Hepatol 2001;34:903-10.
8. Niitsuma H, Ishii M, Miura M, Kobayashi K, Toyota T. Low level hepatitis B viremia detected by polymerase reaction accompanies the abscense of HBe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. Am J Gastroenterol 1997; 92:119-23.
9. Kessler H, Preininger S, Stelzl E. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative PCR assay. Clin Diagn Lab Immunol 2000;7:298-300.
10. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B. Hepatology 2001;34:1225-41.
11. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Serum HBV-DNA levels in inactive hepatitis B virus carriers. Gastroenterology 2002;122:2092-3.
12. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seef LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to

antibody in chronic type B hepatitis. Ann Intern Med. 1981;947:744-8.
13. Malik AH, Lee WM. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment Strategies for the Next Millenium. Ann Intern Med. 2000;132:723-31.
14. Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Chen CJ, Liaw YF. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. Am J Epidemiol 1997;145:1039-47.
15. Fatttovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, Realdi G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. Gut 1991;32:294-98.
16. De Jongh FE, Janssen HLA, De Man FA, Hop WCJ, Schalm SW, Van Blankenstein MV. Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. Gastroenterology 1992;103:1630-35.
17. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, Christensen E, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology 1995;21:77-82.
18. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldman G, Niederau CM, Mohr L, Hausssinger D. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1996;334:1422-27.
19. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corroacher R, Schalm SW, and the European Concerted Action of Viral Hepatitis (EUROHEP). Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. Hepatology 1997;26:1338-42.
20. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1999;29:971-75.
21. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. Gastroenterology 1997;113:1660-67.
22. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000 – Summary of a Workshop. Gastroenterology 2001;120:1828-53.
23. Wong DKH, Cheung AM, O'Rouke K, Naylor CD, Heathcote J. Effect of alpha interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Ann Intern Med. 1993;119:312-23.
24. Niederau C, Heingtes T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, Haussinger D. Long term follow –up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 1996;334:1422-27.
25. Lau DY, Everhart J, Kleiner DE, Parf Y, Vergalla J, Schmid P, Hoofnagle JH. Long term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon. Gastroenterology 1997;113:1660-67.
26. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corocher R, Schlam SW. Long term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. Hepatology 1997;26:1338-42.
27. Lok ASF, Chung HT, Liu VWS, Ma OCK. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alpha. Gastroenterology 1993;105:1833-38.
28. Lin SM, Sheen IS, Chien RN, Chu CM, Liaw YF. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1999;30:257-64.
29. Dienstag JL, Perrilo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N Engl J Med 1995;333:1657-61.
30. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. N Engl J Med 1998;339:61-8.
31. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perilo RP, Hann HW, Goodmann Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. N Engl J Med 1999;341:1256-63.
32. Schiff ER, Karayalcin S, Grimm I, Perrilo RP, Dienstag J, Husa P, et al. A placebo controlled study of lamivudine and interferon alpha2b in patients with chronic hepatitis B who previously failed interferon therapy. International Lamivudine Investigator Group. Hepatology 1998;28:388A.
33. Perrillo R, Lai CL, Liaw YF et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. Hepatology 2002;36:186-94.
34. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Edmundsen S, Liaw YF. Three year lamivudine therapy in chronic HBV (abstract). J Hepatol 1999;30(suppl. 1):44.
35. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. Hepatology 2002;36:219-22.
36. Schiff ER, Heathcote J, Dienstag JL, Hann HWL, Woessner M, Brown N, et al. Improvements in liver histology and cirrhosis with extended lamivudina therapy (abstract). Hepatology 2000;32:296A.
37. Lau DTY, KhoKhar F, Doo E, Ghany MG, Herion D Park Y, Kleiner DE, Schmid P, Condreay LD, Gauthier J, Hoofnagle JH. Long term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. Hepatology 2000;32:838-34.
38. Hadziyannis S, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2000;32:847-51.
39. PDR – Physicians Desk Reference. Medical Economics Co., 55th edition, 2001, pp. 1377-80.
40. Interferon alfa-2b, recombinant. In: Mosby´s Drug Consult 2002. [consultado em 19 de setembro de 2002]. Disponível em http://home.mdconsult.com/das/drug/body/0/1/1546.html.
41. Torre D, Tambini R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. Clin Infect Dis 1996;23:131-37.
42. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long-term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. Gut 2000;46:715-18
43. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. N Engl J Med 2002;346:1706-13.
44. Rosina F, Pintus C, Meschievitz C, Rizzetto M. A randomized controlled trial of a 12-month course of recombinant human interferon-alpha in chronic delta (type D) hepatitis: a multicenter Italian study. Hepatology 1991;13:1052-56.
45. Farci P, Mandas A, Coiana A, Lai ME, Desmet V, Van Eyken P, Gibo Y, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. N Engl J Med 1994;330:88-94

Ficha Farmacoterapêutica
Hepatite Viral Crônica B - Lamivudina e Interferon Alfa

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Tem menos de 2 anos de idade?
☐ não
☐ sim ➔ Orientar sobre a exclusão do Protocolo

2.2. Em espera para transplante?
☐ não
☐ sim ➔ Tratamento deve ser feito de acordo com Protocolo específico para a situação

2.3. É gestante?
☐ não
☐ sim ➔ Orientar sobre risco-benefício do uso da lamivudina

2.4. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais ?
☐ insuficiência cardíaca
☐ neoplasias que não carcinoma hepatocelular
☐ diabete melito tipo I de difícil controle
☐ cirrose hepática descompensada
☐ psicose ou depressão
☐ convulsões não controladas
☐ doenças auto-imunes
☐ outras _____

2.5. Faz uso de outros medicamentos? Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.6. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Última biópsia hepática: Data ____/____/____

Fibrose: ( ) F0 ( ) F1 ( ) F2 ( ) F3 ( ) F4

Atividade: ( ) A0 ( ) A1 ( ) A2 ( ) A3

Registro dos exames laboratoriais

Interferon alfa

Exames	Inicial	1° mês		2° mês	3° mês	4 mês	5° mês	6° mês
Data								
Hb								
VCM								
Neutrófilos								
Linfócitos								
Leucócitos								
Plaquetas								
ALT								
TSH		XXXXXX		XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	
Glicemia		XXXXXX		XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	
Anti-HBe		XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
HBeAg*		XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
HBV-DNA*	cc/ml	XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX

*caso o HBeAg seja negativo, é necessária a realização de Teste de quantificação do HBV-DNA

Exames	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Hb						
VCM						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Leucócitos						
Plaquetas						
ALT						
TSH	XXXXXX	XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	
Glicemia	XXXXXX	XXXXXX		XXXXXX	XXXXXX	
Anti-HBe	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	
HBeAg*	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	
HBV-DNA*	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	cc/ml

* somente necessário se HBeAg inicial negativo

Lamivudina

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data													
ALT													

3.1. Apresentou valores próximos da normalidade?
☐ sim ➔ Dispensar
☐ não ➔ Dispensar e continuar acompanhando os valores obtidos.

3.2. Apresentou valores alterados?
☐ não ➔ Dispensar
☐ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

3.3. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
☐ não ➔ Dispensar
☐ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Interferon alfa: 1) dor de cabeça, 2) insônia, 3) cansaço, 4) dores abdominais, 5) náuseas, 6) vômitos, 7) perda de apetite, 8) diarréia, 9) formigamentos, 10) irritabilidade, 11) tonturas, 12) depressão, 13) febre, 14) reações alérgicas na pele, 15) azia, 16) perda de cabelo, 17) tosse, 18) infecções de ouvido, nariz e garganta , 19) boca seca, 20) alteração do ciclo menstrual.

Lamivudina: 1) dor de cabeça, 2) insônia, 3) cansaço, 4) dores abdominais, 5) náuseas, 6) vômitos, 7) perda de apetite, 8) diarréia, 9) formigamentos, 10) infecções de ouvido, nariz e garganta, 11) tonturas, 12) depressão, 13) febre, 14) reações alérgicas na pele, 15) azia, 16) perda de cabelo.

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.4. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

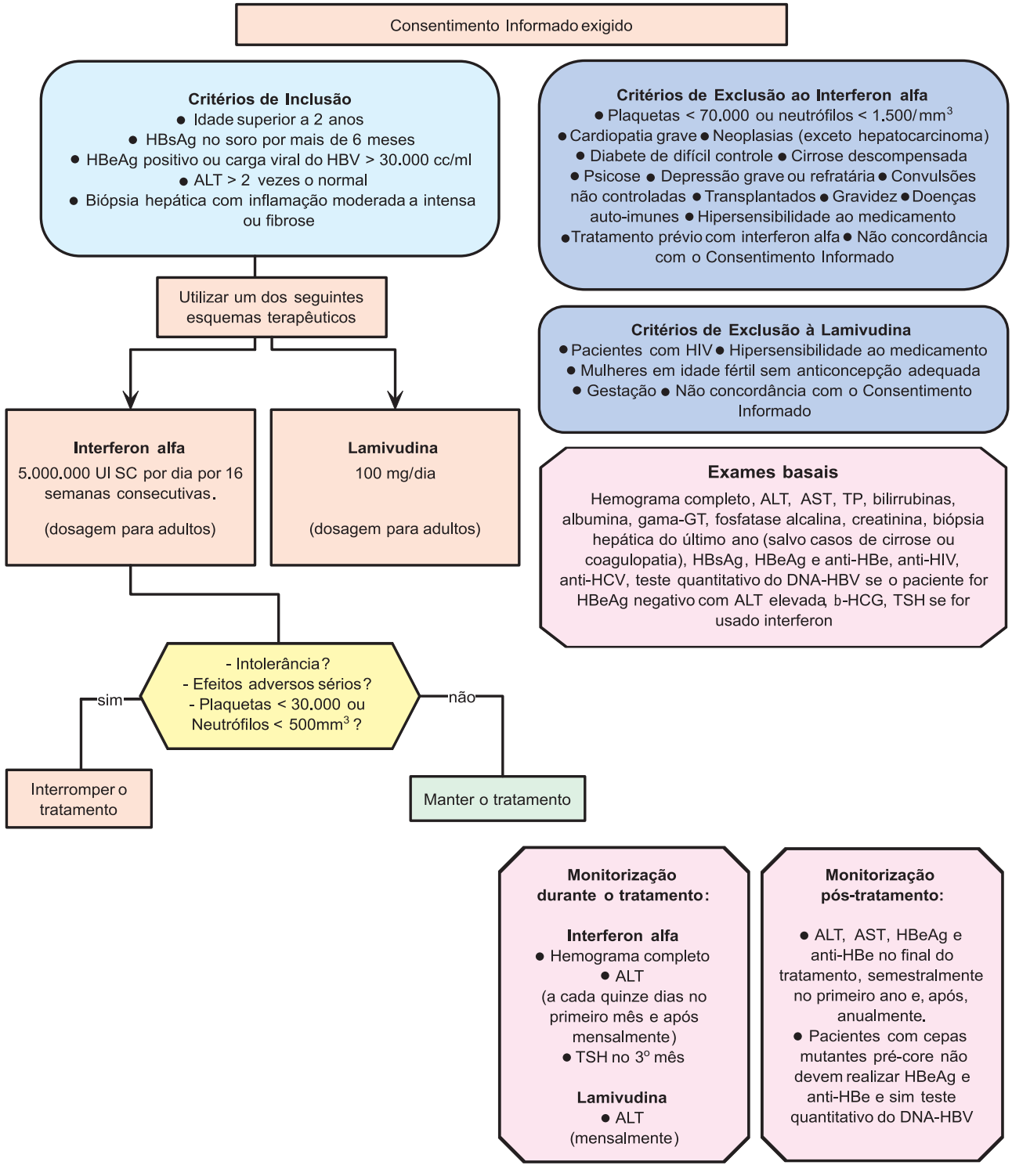
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

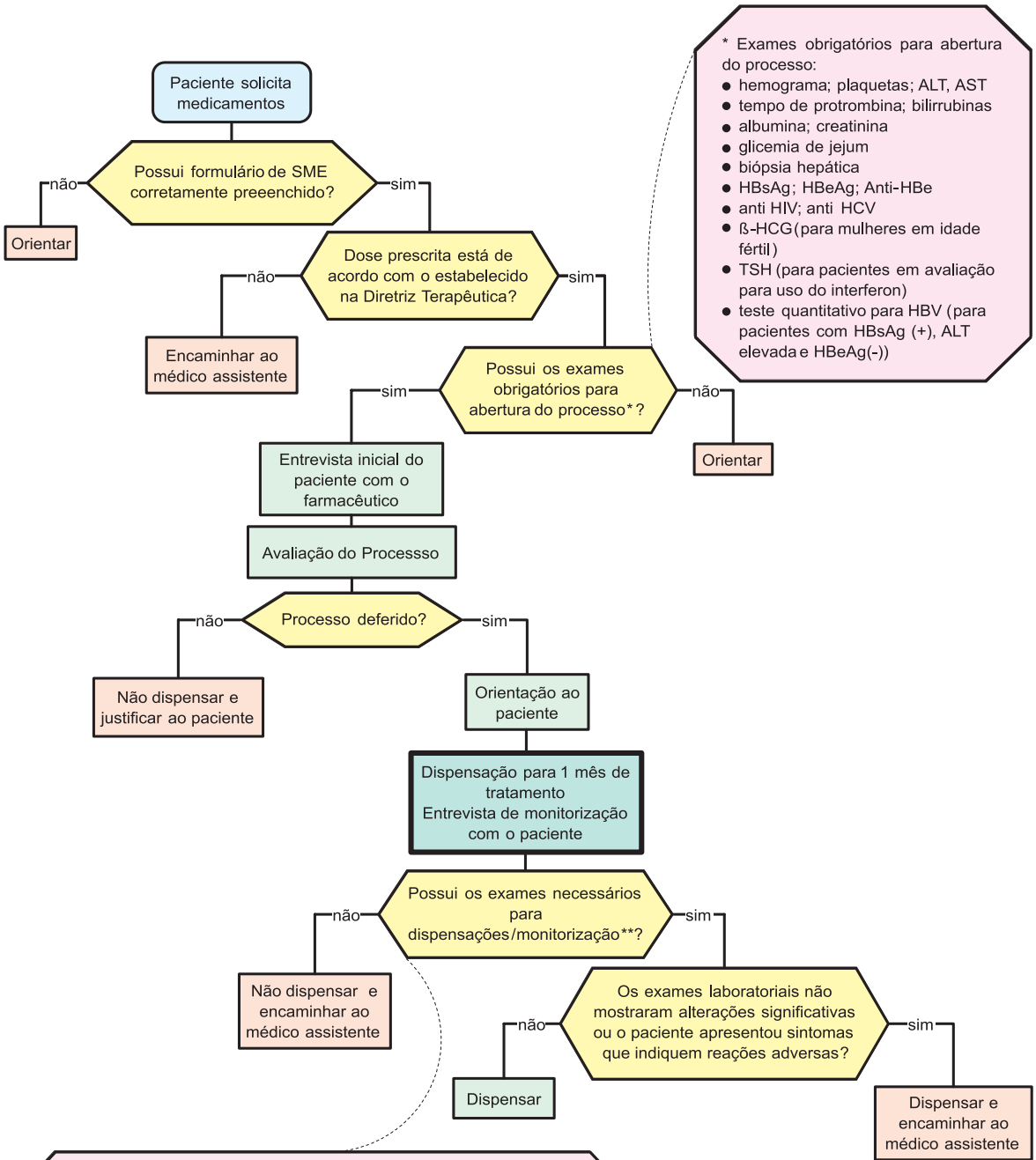
Observações:



Fluxograma da Tratamento da Hepatite B
Lamivudina e Interferon alfa



Fluxograma de Dispensação de Lamivudina e Interferon Alfa
Hepatite Crônica Viral B



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Interferon alfa** ☐ **Lamivudina**

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 PODEM SER UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA HEPATITE VIRAL CRÔNICA B.

1. ONDE GUARDAR OS MEDICAMENTOS

- Guarde os comprimidos ou a solução de lamivudina protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Mantenha as ampolas de interferon alfa na geladeira, mas lembre-se de que ele não deve ser congelado.
- Mantenha o interferon alfa, por até 24 horas em geladeira quando preparado com água estéril ou em geladeira por até 30 dias quando preparado com água bacteriostástica.
- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.

2. NA HORA DE ADMINISTRAR OS MEDICAMENTOS

Lamivudina

- Os comprimidos de lamivudina devem ser engolidos inteiros, sem triturar ou mastigar, com um copo de água.
- Se você estiver usando solução de lamivudina, utilize um mesmo medidor sempre que tomar o medicamento e cuide para tomar a dose certa. É indiferente tomar antes, durante ou após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

Interferon alfa

- A injeção deve ser aplicada por via subcutânea.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- Para **interferon alfa** podem aparecer dores de cabeça, dores articulares, cãibras, fadiga, depressão, ansiedade, insônia, náuseas, vômitos, diarréia, tosse, sinusite, reações alérgicas de pele e alteração do paladar, entre outros.
- Para **lamivudina** podem aparecer dores abdominais, dores de cabeça, náuseas, vômitos, diarréia, insônia, cansaço, formigamentos e infecções de ouvido, nariz, garganta, entre outros.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do seu médico ou orientação de um profissional de saúde. Pode ser perigoso a sua saúde.

5. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

6. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do seu organismo ao medicamento seja conhecida, pois pode ocorrer tontura e fraqueza.
- Evite bebidas alcoólicas.
- Em caso de gravidez durante o tratamento com estes medicamentos, comunique-se com seu médico **imediatamente.**

7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade;
  - exames necessários para as dispensações:
- Para **interferon**: hemograma, plaquetas, ALT. Os exames de TSH e de glicemia de jejum devem ser apresentados a cada 3 meses.
- Para **lamivudina**: ALT

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O INTERFERON ALFA DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.



Termo de Consentimento Informado
Interferon alfa e Lamivudina

Eu,_____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento **interferon alfa** ou **lamivudina**, preconizado para o tratamento da **hepatite B crônica**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o tratamento da hepatite crônica B com lamivudina ou interferon alfa pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora nos parâmetros de dano hepático;
- aumento da taxa de sobrevida em portadores de cirrose por vírus B;
- diminuição da replicação viral.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos a respeito do uso de interferon alfa e lamivudina no tratamento da hepatite por vírus B:

- medicamentos classificados na gestação como categoria C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicação para pacientes com hipersensibilidade conhecida ao interferon alfa ou à lamivudina ou a qualquer dos componentes de suas fórmulas;
- necessidade de ajuste da dose de acordo com a função renal (lamivudina);
- Os principais efeitos adversos relatados da ☐ **lamivudina** são**:** dor de cabeça, insônia, cansaço, dores pelo corpo, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarréia, formigamentos, neuropatia, infecções de ouvido, nariz e garganta. Também podem ocorrer tonturas, depressão, febre, calafrios, *rash* cutâneo (vermelhidão da pele), anorexia (diminuição de apetite), azia, elevação de amilase, neutropenia (baixa das células brancas do sangue), anemia (baixa das células vermelhas do sangue), elevação de transaminases hepáticas, dores musculares e articulares. Raramente podem ocorrer pancreatite, anemia, acidose lática (com aumento do fígado e esteatose), trombocitopenia (baixa da quantidade de plaquetas do sangue), hiperbilirrubinemia (amarelão) e perda de cabelo;
- não é recomendado o uso de lamivudina durante a amamentação;
- após suspensão do tratamento pode ocorrer piora do quadro clínico, com alteração dos exames laboratoriais;
- o uso inadvertido de lamivudina em monoterapia na dose de 100 mg/dia em pacientes infectados pelo HIV pode resultar em rápida emergência de resistência do HIV a essa medicação;
- a segurança da lamivudina ainda não foi testada em pacientes com insuficiência hepática e em pacientes transplantados, assim como em tratamentos com mais de 1 ano de duração;
- os principais efeitos adversos relatados do ☐ **interferon alfa** são**:** dor de cabeça, dor articular, cãibras nas pernas, sudorese excessiva, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, febre, tontura, dificuldade de concentração, dor, perda de cabelo, coceiras, secura na pele, náuseas, perda de apetite, diarréia, dor abdominal, perda de peso, dor muscular, infecções virais, reações alérgicas de pele, hipotireoidismo e hipertireoidismo,

neuropatia periférica (amortecimento e formigamento na ponta dos dedos das mãos, pés e face), vômitos, indigestão, diminuição das células do sangue (plaquetas, neutrófilos, hemácias), tosse, faringite, sinusite, borramento na visão, estomatite e sangramento gengival, alteração do paladar, gosto metálico na boca e boca seca. Os efeitos adversos menos freqüentes incluem comportamento agressivo, aumento da atividade de doenças auto-imunes, infarto do miocárdio, pneumonia, arritmias, isquemias;

- o interferon alfa pode alterar o ciclo menstrual;
- é recomendável não administrar interferon alfa durante a amamentação.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.
Assim, o faço de livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.
Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.
Assim o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.
O tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

☐ interferon alfa;
☐ lamivudina.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico		_____ Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Hepatite Viral Crônica C

Interferon Alfa, Interferon Alfa Peguilado, Ribavirina

Portaria SAS/MS nº 863, de 04 de novembro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) é uma importante causa de cirrose em todo o mundo[1]. Pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae,* sendo seu genoma constituído por uma hélice simples de RNA. Possui aproximadamente 9.600 nucleotídeos, com uma única região de leitura que produz uma proteína de cerca de 3.000 aminoácidos. Essa proteína é, após, partida por proteases virais e do hospedeiro em pelo menos 10 proteínas estruturais e não estruturais. Existe uma grande variabilidade na seqüência genômica do HCV. As amostras isoladas em todo o mundo foram agrupadas em 6 genótipos, sendo no Brasil os mais freqüentes os genótipos 1,2 e 3[2]. Sabe-se que, dentre esses, o genótipo 1 caracteriza-se pela maior resistência ao tratamento antiviral[1]. Não se conhece ao certo a prevalência da infecção pelo HCV no Brasil. Em estudo transversal realizado em bancos de sangue, a prevalência de doadores com anti-HCV positivo foi de 1,23%[2]. Como nem todos os pacientes com o anticorpo portam o vírus, estima-se que a prevalência da infecção crônica pelo HCV esteja ao redor de 1% da população em geral.

Tanto a infecção crônica quanto a infecção aguda pelo HCV são usualmente assintomáticas[3,4], estimando-se que apenas um terço dos pacientes com infecção aguda pelo vírus C venha a ter sintomas ou icterícia[5]. A persistência do HCV-RNA por mais de seis meses após a infecção caracteriza a infecção crônica pelo HCV. É tema controverso a proporção de pessoas infectadas pelo HCV que desenvolverá infecção crônica, mas calcula-se que esse valor, em média, deve ficar entre 70% a 80% dos infectados[5].

As principais complicações potenciais da infecção crônica pelo vírus C, a longo prazo, são cirrose, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular[5]. O percentual de pacientes cronicamente infectados que evoluem para cirrose após 20 anos do contágio varia entre diversos estudos, sendo que os de base populacional resultaram em taxas de 4% a 10%, enquanto nos realizados em clínicas especializadas em doenças hepáticas a incidência encontrada é de até cerca de 20%[6], sendo que provavelmente a taxa correta situe-se entre 10% e 15%[7]. Entretanto pouco se sabe a respeito da evolução da infecção crônica pelo HCV em períodos mais longos do que duas décadas. Uma vez com cirrose, cerca de 1% a 4% dos pacientes por ano desenvolvem carcinoma hepatocelular.

O tratamento tem como objetivo primário a supressão sustentada da replicação viral. Ainda não se sabe se esse benefício irá significar, no futuro, cura da hepatite C ou prevenção de cirrose, de insuficiência hepática ou do câncer do fígado. Também não está estabelecido se o tratamento previne a transmissão do vírus da hepatite C para outras pessoas, mesmo em pacientes que tiveram boa resposta ao tratamento[8].

Em 1998 foram publicados dois ensaios clínicos envolvendo 1.744 pacientes que mostraram maior taxa de resposta viral sustentada com a terapia combinada de interferon alfa e ribavirina sobre a monoterapia com interferon alfa[9,10], tendo sido constatado maior benefício

Equipe Técnica: Guilherme Becker Sander, Ricardo de Souza Kuchenbecker, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Paulo D. Picon
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

no tratamento de pacientes com genótipo 1 por 48 semanas e genótipo não-1 por 24 semanas. Essa conduta foi posteriormente ratificada pelo Consenso Internacional de Paris realizado em 1999[11].

Uma nova forma de interferon foi desenvolvida, que se chama interferon peguilado ou peginterferon. A peguilação é uma técnica desenvolvida pela indústria de cosméticos, sendo também utilizada na produção de alimentos. Consiste em unir uma molécula de polietilenoglicol à molécula de interferon. Tornando-se maior, o interferon é mais dificilmente metabolizado, dessa forma suas dosagens sangüíneas permaneceriam elevadas por um maior tempo. A atividade biológica do interferon permanece qualitativamente inalterada, porém mais fraca do que a do interferon livre[12], e a sua administração, ao invés de ser três vezes por semana, passa a ser semanal.

Um ensaio clínico randomizado aberto de fase 3 comparando interferon convencional mais ribavirina *versus* interferon peguilado mais ribavirina foi publicado por Manns e colaboradores em setembro de 2001 na revista *Lancet*[13], mostrando um pequeno benefício da combinação de interferon peguilado e ribavirina sobre a combinação de interferon convencional e ribavirina. O interferon peguilado na dose de 1,5 µg/kg mais ribavirina teve uma taxa de resposta viral sustentada de 54% *versus* 47% do interferon convencional. O *Food and Drug Administration* nos Estados Unidos da América reanalizou os dados de Manns[8] e concluiu que a diferença entre o interferon peguilado (resposta de 52%) e o interferon convencional (resposta de 46%) foi de apenas 6%. Além disso, estatisticamente (ainda com uma chance de erro de 5%) esse valor pode estar situado entre 0,18% e 11,63%.

Outro ensaio clínico randomizado aberto de fase 3 realizado por Fried e colaboradores[14] comparou três grupos. Um grupo utilizou interferon peguilado associado a ribavirina, outro utilizou interferon peguilado em monoterapia e um terceiro utilizou interferon convencional associado a ribavirina, tendo sido obtido uma taxa de resposta viral sustentada de 56% no primeiro grupo, 30% no segundo grupo e 44% no terceiro[14,15].

Outro estudo foi realizado com a finalidade de se estabelecer a melhor dose de ribavirina para ser associada ao interferon peguilado, assim como o tempo de tratamento mais adequado[16]. Quatro grupos foram tratados, um associando interferon peguilado e ribavirina 800 mg por 24 semanas, outro associando interferon peguilado e ribavirina 1000-1200 mg por 24 semanas, um terceiro utilizando interferon peguilado e ribavirina 800 mg por 48 semanas e um último grupo associando interferon peguilado e ribavirina 1000-1200 mg por 48 semanas. Nos grupos que utilizaram dose mais alta de ribavirina, 1000 mg foi administrada para pacientes com menos de 75 kg e 1200 para pacientes com 75 kg ou mais. Os pacientes com HCV genótipo tipo 1 foram distribuídos na proporção de 1:1:4:4 e os do genótipo tipo não-1 foram distribuídos na proporção 1:1:1:1 entre os grupos. O estudo mostrou que para pacientes com genótipo tipo 1, os grupos que utilizaram menores doses de ribavirina e/ou por 24 semanas tiveram um percentual de resposta viral sustentada significativamente menor, recomendando-se, portanto, a utilização de interferon peguilado associado a ribavirina 1000-1200 mg por 48 semanas para pacientes do genótipo tipo 1. Para pacientes com HCV tipo não-1 não houve redução da eficácia na utilização do medicamento por 24 semanas associado a doses de 800 mg de ribavirina em relação aos outros grupos, portanto podendo ser esse o tempo de tratamento e essa a dose de ribavirina empregada.

Existem algumas dúvidas sobre a superioridade do interferon peguilado *versus* interferon convencional. A primeira delas é que todos os estudos realizados fazendo essa comparação foram abertos, ou seja, tanto os pacientes como os médicos, sabiam que tratamento estava sendo dado para cada paciente. Estudos abertos tendem a mostrar 17% a 30% a mais de resposta para a nova terapia, mesmo que na realidade não exista diferença entre os tratamentos[17]. Também não se sabe se o interferon peguilado tem alguma superioridade em reduzir a progressão da fibrose em relação ao interferon convencional[18].

O ensaio clínico de Manns e colaboradores não mostrou diferença estatística entre os tratamentos com interferon peguilado e interferon nos genótipos 2 e 3[8,13]. Na versão final do documento elaborado no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos sobre o tratamento da hepatite C, de autoria de 72 dos maiores especialistas em doenças hepáticas dos Estados Unidos, França, Canadá e Itália, divulgado dia 26 de agosto de 2002, consta que: “Entre pacientes com genótipo 2 e 3, respostas virais sustentadas com interferon convencional e ribavirina foram comparáveis àquelas obtidas com interferon peguilado e ribavirina, e, portanto, interferon convencional e ribavirina podem ser usados no tratamento de pacientes com esses genótipos”[7].

Outra questão é a dose de interferon peguilado utilizada[19]. Como os pacientes que receberam interferon peguilado 1,5 µg/kg apresentaram mais efeitos adversos, Manns e colaboradores[13] justificaram que isso

ocorreu devido à alta dose de interferon peguilado utilizada comparada à dose de interferon convencional 3.000.000 UI 3 vezes por semana. Um estudo publicado por Mangia no *Journal of Hepatology*[20] comparou a utilização de 3.000.000 UI de interferon convencional associado a ribavirina *versus* 5.000.000 UI de interferon associado a ribavirina. Nesse estudo observou-se maior taxa de resposta nos tratados com 5.000.000 UI de interferon alfa nos pacientes com genótipo tipo 1, exatamente o mesmo grupo beneficiado com interferon peguilado no estudo de Manns[13]. Não existem estudos clínicos de fase III comparando interferon peguilado com interferon convencional 5.000.000 de UI. Dessa forma persiste a dúvida se a pequena diferença observada foi devida ao processo de peguilação ou à maior dose de interferon molecular *per se*.

Não existem estudos comparativos entre os interferons peguilados alfa-2a e alfa-2b, e tanto o Consenso francês[21] quanto o realizado no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos[7] não fazem distinção entre esses dois interferons peguilados disponíveis. Da mesma forma, as duas apresentações de interferon peguilado, observadas as diferentes dosagens, são consideradas equivalentes neste protocolo, tendo em vista a ausência de evidência de superioridade de uma sobre a outra.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

B18.2 Hepatite Viral Crônica C

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.1. Critérios Gerais

Serão incluídos aqueles pacientes que possuam todas as seguintes características:

a) ser portador de HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo) positiva**;
b) apresentar transaminases acima de uma vez e meia o limite superior da normalidade, em pelo menos três determinações com intervalo mínimo de um mês entre elas, sendo pelo menos uma delas nos últimos 6 meses;
c) ter realizado, nos últimos 24 meses, biópsia hepática em que tenha sido evidenciada atividade necro-inflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela classificação Metavir ou atividade portal ou peri-septal grau 2 da classificação da Sociedade Brasileira de Patologia) e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F1 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia);
d) ter entre 12 e 70 anos;
e) ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm^3 e de neutrófilos acima de 1.500/mm^3.

3.2. Critérios de Inclusão para Tratamento com Interferon Alfa Peguilado

Os pacientes poderão ser candidatos ao tratamento com interferon peguilado se estiverem enquadrados, nos dois primeiros critérios gerais acima e nos seguintes critérios:

a) ser portador do vírus da hepatite C do genótipo 1, segundo exame de reação em cadeia da polimerase com genotipagem;
b) ter biópsia hepática nos últimos 24 meses com fibrose septal (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia) [21];
c) ter entre 18 e 70 anos de idade;
d) ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm^3 para cirróticos e de 90.000/mm^3 para não cirróticos e de neutrófilos acima de 1.500/mm^3.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos no Protocolo de Tratamento, nem com intereferon alfa nem com interferon peguilado, pacientes com as seguintes condições:

a) tratamento prévio com interferon alfa associado a ribavirina[21];
b) tratamento prévio com interferon peguilado (associado ou não a ribavirina);
c) tratamento prévio com interferon alfa em monoterapia, sem resposta virológica ou bioquímica ao tratamento[22,23];



d) consumo abusivo de álcool nos últimos 6 meses;
e) consumo regular de drogas ilícitas (se o paciente estiver em tratamento para dependência química com boa adesão, o tratamento para hepatite C poderá ser considerado)[7,21];
f) pacientes transplantados (o tratamento do HCV em pacientes transplantados hepáticos deve ser considerado experimental e só realizado no âmbito de protocolos de pesquisa[7,21]);
g) hepatopatia descompensada;
h) cardiopatia grave;
i) doença da tireóide descompensada;
j) neoplasias;
k) diabete melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;
l) convulsões não controladas;
m) imunodeficiências primárias;
n) homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;
o) gravidez (ß-HCG positivo);
p) não concordância com os termos do Consentimento Informado.

5. SITUAÇÕES ESPECIAIS

- Paciente com co-infecção HIV-HCV: os pacientes com HIV estáveis clínica e laboratorialmente (ausência de infecção oportunista ativa ou nos últimos seis meses e com contagem de linfócitos TCD4+ > 200 céls/mm^3 e com carga viral inferior a 5.000 cópias/mm^3, ou contagem de linfócitos TCD4+ > 500 céls/mm^3 independentemente da carga viral) poderão ser tratados segundo as mesmas normas deste protocolo. Em pacientes infectados pelo HIV com doença oportunista em atividade ou sem estabilidade clínico-laboratorial, o tratamento da doença oportunista e/ou HIV é prioridade. Deve haver cautela no uso simultâneo de ribavirina e DDI, que pode aumentar o risco de acidose lática e pancreatite. Também sugere-se cautela na associação de zidovudina com ribavirina, pois as duas drogas têm como efeito adverso a anemia. Sempre que possível, durante o tratamento com ribavirina, deve-se utilizar esquema anti-retroviral que não contenha essas drogas[24].
- Pacientes pediátricos: não existem estudos controlados que assegurem a eficácia e a segurança do tratamento de pacientes com menos de 18 anos com hepatite C[7,8,21]. Em uma revisão sistemática dos trabalhos publicados sobre tratamento de crianças com interferon convencional em monoterapia[25], encontrou-se 35% de resposta virológica sustentada. Essas altas taxas de resposta, quando comparadas às taxas em adultos, podem ser devidas ao estágio inicial da doença, à dosagem elevada relativa de interferon ou à ausência de comorbidades nessa faixa etária[26]. Poucos estudos existem sobre o uso de interferon convencional e ribavirina em crianças. Não há estudos sobre o uso de interferon peguilado em pacientes com menos de 18 anos[26]. Dessa forma, pacientes com menos de 12 anos, em que se considere o tratamento para hepatite C, devem ser avaliados por um comitê de especialistas nomeado pelo Gestor Estadual do SUS para avaliar o uso de interferon convencional associado ou não a ribavirina.
- Pacientes já tratados com interferon em monoterapia: pacientes que tenham tido resposta, bioquímica ou virológica, ao final do tratamento, podem ser retratados com interferon convencional e ribavirina por 1 ano independentemente do genótipo, seguindo as demais recomendações deste protocolo.
- Hepatite C aguda: não existem estudos controlados avaliando essa situação. Devido à raridade do evento, tornando difícil a realização desses estudos, pode ser considerado tratamento com interferon convencional 5.000.000 UI/dia por 4 semanas e após 5.000.000 UI 3 vezes/semana por 20 semanas[27], associado ou não a ribavirina[28], para pacientes:
  - que tenham tido exposição ao HCV nos 4 meses prévios à soroconversão documentada (de anti-HCV negativo para positivo) ou
  - que tenham tido exposição ao HCV nos quatro meses prévios ao início de quadro de icterícia e transaminases acima de 10 vezes os valores normais[27]. Deve-se ter o cuidado, nesses casos, de excluir outras causas de elevação de transaminases com icterícia.

  Ainda é controverso o melhor momento de iniciar-se o tratamento, mas deve-se realizar HCV-RNA após 3 a 6 meses do momento provável do contágio e tratar apenas os positivos. Dessa forma evita-se expor uma parcela dos pacientes que eliminariam o vírus espontaneamente[28].

- Pacientes com distúrbios psiquiátricos: devem ter a sua condição psiquiátrica estabilizada, estando em tratamento psiquiátrico regular e com avaliação de especialista em psiquiatria liberando o paciente para o tratamento. Sugere-se, nesses casos, avaliar a relação risco-benefício, reservando o tratamento para pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose[21].
- Pacientes com doença cerebrovascular, coronária ou insuficiência cardíaca: devem ter a sua condição clínica estabilizada. Esses pacientes são mais sujeitos a efeitos adversos e sugere-se avaliar a relação risco-benefício, reservando o tratamento para pacientes com fibrose hepática avançada ou cirrose.
- Pacientes com insuficiência renal crônica: pacientes com depuração da creatinina endógena (DCE) abaixo de 50 ml/min e/ou em hemodiálise devem ser tratados em Centros de Referência no tratamento da hepatite C. A ribavirina é contra-indicada em pacientes com insuficiência renal terminal. Taxas de resposta viral sustentada com interferon mais alta do que em pacientes sem insuficiência renal são alcançadas nesses pacientes, possivelmente pelo aumento da meia-vida do medicamento nessa situação[29]. A atividade do interferon peguilado é diminuída em pacientes com insuficiência renal crônica[30] e não existem estudos nessa população mostrando se o interferon peguilado é seguro e mais eficaz do que interferon convencional[31].
- Hemólise, hemoglobinopatias e supressão de medula óssea: nestas situações pode ser considerada a possibilidade de monoterapia com interferon peguilado alfa;
- Pacientes com genótipo 4,5,6: devem ser tratados com interferon convencional associado a ribavirina por 48 semanas, devendo o tratamento ser suspenso de o HCV-RNA estiver positivo ao final da semana 24.
- Pacientes com hemofilia podem realizar o tratamento sem a necessidade da biópsia hepática.
- Pacientes com cirrose compensada diagnosticada clinicamente e/ou através de exames laboratoriais e que apresentem varizes de esôfago e indícios ecográficos dessa situação também podem realizar o tratamento sem a necessidade de biópsia hepática.

6. TRATAMENTO

6.1. Fármacos e Apresentações

- Interferon alfa-2a recombinante: frasco-ampola com 3.000.000 UI, 4.500.000 UI e 9.000.000 UI para uso subcutâneo
- Interferon alfa-2b recombinante: frasco-ampola com 3.000.000 UI, 4.500.000 UI, 5.000.000 UI, 9.000.000 UI e 10.000.000 UI para uso subcutâneo
- Interferon peguilado alfa-2a: frasco-ampola com 135* e 180 µg
- Interferon peguilado alfa-2b: frasco-ampola de 50*, 80, 100, 120 e 150* µg (as ampolas de 80, 100 e 120 µg contêm, respectivamente, segundo informações da bula do medicamento registrada na ANVISA, 112, 140 e 168 µg de interferon peguilado[12])
- Ribavirina: cápsulas com 250 mg

(*Estas apresentações, apesar de estarem registradas na ANVISA, não estão sendo comercializadas, atualmente, no Brasil).

6.2. Esquemas de Administração

a) Interferon alfa: 3.000.000 UI a 5.000.000 UI SC, 3 vezes por semana, associado ou não a ribavirina 1.000 mg por dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg/dia para pacientes com 75 kg ou mais. A dose para pacientes com menos de 40 kg é de 3.000.000 UI/m^2 de superfície corporal (não exceder 3.000.000UI) e a dose de ribavirina é de 15 mg/kg

b) Interferon peguilado alfa-2a: 180 µg SC por semana associado ou não a ribavirina 1.000-1.250 mg/dia para pacientes **com genótipo tipo 1** (1.000 mg/dia para pacientes com menos de 75 kg e 1.250 mg/dia para pacientes com 75 kg ou mais)



c) Interferon peguilado alfa-2b em monoterapia (quando não associada a ribavirina): a dose preconizada é de 1 µg/kg SC por semana[8,32] (ver tabela abaixo)

Tabela 1 – Modo de administração interferon peguilado alfa-2b em monoterapia[8] (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis[12])

Peso do paciente	Apresentação	Volume total da ampola	Quantidade a ser administrada	Volume a ser administrado
40-51,9 kg	**80** µg em 0,5 ml	0,7 ml	48 µg	0,3 ml
52-69,9 kg			64 µg	0,4 ml
70-87,9 kg			80 µg	0,5 ml
88-99,9 kg			96 µg	0,6 ml
100-115 kg			112 µg	0,7 ml
116-129,9 kg	**100** µg em 0,5 ml	0,7 ml	120 µg	0,6 ml
130-147,9 kg			140 µg	0,7 ml
> 148 kg	**120** µg em 0,5 ml	0,7 ml	168 µg	0,7 ml

d) Interferon peguilado alfa-2b associado a ribavirina: 1,5 µg/kg SC por semana 1000-1250 mg por dia para pacientes com genótipo tipo 1 (1000 mg/dia para pacientes com menos de 75 kg e 1250 mg/dia para pacientes com 75 kg ou mais) (ver tabela abaixo)

Tabela 2 – Modo de administração interferon peguilado alfa-2b combinado com ribavirina[8] (adaptado conforme apresentações comerciais disponíveis[12])

Peso do Paciente	Apresentação	Volume total da ampola	Quantidade a ser administrada	Volume a ser administrado
40-47,9 kg	**80** µg em 0,5 ml	0,7 ml	64 µg	0,4 ml
48-58,9 kg			80 µg	0,5 ml
59-67,9 kg			96 µg	0,6 ml
68-76,9 kg			112 µg	0,7 ml
77-84,9 kg	**100** µg em 0,5 ml	0,7 ml	120 µg	0,6 ml
85-101,9 kg			140 µg	0,7 ml
> 102 kg	**120** µg em 0,5 ml	0,7 ml	168 µg	0,7 ml

6.3. Tempo de Tratamento e Critérios de Interrupção do Tratamento

6.3.1. Interferon alfa não peguilado

Nas situações em que for utilizado interferon alfa não-peguilado, o tratamento deve ser interrompido em pacientes:

- com efeitos adversos sérios;
- intolerantes ao tratamento;
- com genótipo viral 2 e 3 e que tenham utilizado interferon alfa não peguilado associado a ribavirina por 24 semanas;
- com genótipo viral 4,5 e 6 utilizando interferon alfa não peguilado associado a ribavirina e que tenham HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** positiva após 24 semanas de tratamento;
- em uso de interferon alfa em monoterapia e que tenham HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** positiva após 12 semanas de tratamento;
- que tenham completado 48 semanas de tratamento em quaisquer circunstâncias.

6.3.2. Interferon alfa peguilado

Nas situações em que for utilizado **interferon alfa peguilado**, o tratamento deve ser interrompido em pacientes:

- com efeitos adversos sérios;
- intolerantes ao tratamento;
- com HCV genótipo tipo 1, que após 12 semanas de tratamento com interferon peguilado associado a ribavirina, não tenham negativado o exame HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) ou que não tenham obtido uma redução igual ou superior a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento[14];
- em uso de interferon peguilado em monoterapia que, após 12 semanas de tratamento com interferon peguilado, não tenham negativado o exame HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (teste quantitativo) ou que não tenham obtido uma redução igual ou supeior a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento[33];
- pacientes que tenham completado 48 semanas de tratamento em quaisquer circunstâncias.

6.4. Logística

Por razões de fármaco-economia, racionalização de dose e aplicação, os pacientes que estiverem em tratamento com interferon peguilado devem ter suas doses semanais aplicadas em serviço especialmente identificado para tal fim pela Secretaria Estadual de Saúde. Assim, as ampolas ficarão em poder dos serviços já mencionados e não dos pacientes em tratamento. Para facilitar o trabalho dos serviços identificados, sugere-se que os pacientes sejam agrupados e previamente agendados para a aplicação do medicamento. Dependendo da apresentação comercial disponível na Secretaria, indicação e peso do paciente, o uso das ampolas do medicamento poderá ser compartilhado, adotadas as medidas técnicas de segurança de manipulação e aplicação do medicamento.

Tendo em vista que as Secretarias de Saúde poderão dispor de apenas uma das apresentações comerciais de interferon peguilado existentes no país (alfa-2a ou alfa-2b) e o fato de as mesmas terem a mesma eficácia clínica, recomenda-se que as Secretarias orientem os médicos a prescreverem interferon peguilado para seus pacientes de acordo com as especificidades do produto disponível, conforme preconizado neste Protocolo.

7. MONITORIZAÇÃO

7.1. Avaliação Inicial

Os pacientes com hepatite C que são candidatos a tratamento devem ser submetidos a uma avaliação inicial, da qual devem constar anamnese completa, exame físico e os seguintes exames complementares:

- hemograma completo com contagem de plaquetas;
- ALT, AST;
- tempo de protrombina, bilirrubinas, albumina;
- creatinina, ácido úrico, glicemia de jejum;
- TSH;
- anti-HIV;
- HBsAg;
- para mulheres em idade fértil que usarão ribavirina: ß-HCG;
- biópsia hepática dos últimos 2 anos, salvo nos casos definidos nas duas últimas situações do item 5 deste Protocolo;
- Genotipagem do HCV – Biologia Molecular. O exame de genotipagem só se justifica para pacientes que já tenham preenchido todos os critérios de inclusão, até mesmo biópsia hepática (salvo nos casos definidos nas duas últimas situações do item 5 deste Protocolo), e não apresentem critérios de exclusão.
- pacientes com genótipo tipo 1 e que estejam sendo avaliados para o uso de interferon

peguilado alfa associado a ribavirina ou que estejam sendo avaliados para o uso de interferon peguilado alfa em monoterapia, já tendo preenchido todos os demais critérios de inclusão e não apresentem critérios de exclusão, deverão realizar o exame HCV – Detecção por Tecnologia Biomolecular de Ácido Ribonucléico **(teste quantitativo)** antes do início do tratamento.

7.2. Monitorização Durante o Tratamento

Os pacientes que, após a realização da avaliação inicial, se enquadrarem nos critérios de inclusão e não apresentarem critérios de exclusão, poderão iniciar com um dos tratamentos propostos neste Protocolo.

Os pacientes em uso da medicação deverão ser monitorizados, principalmente nas fases iniciais do tratamento. Os exames mínimos que o paciente deverá realizar durante o tratamento são:

- hemograma, plaquetas, ALT, AST, creatinina a cada quinze dias no primeiro mês e, após, mensalmente;
- TSH a cada 3 meses;
- para mulheres em idade fértil em uso de ribavirina: ß-HCG a cada 3 meses.

7.3. Monitorização da Resposta Virológica

7.3.1. Interferon não-peguilado em monoterapia

Os pacientes que estiverem em uso de interferon não-peguilado em monoterapia deverão realizar os seguintes exames além dos expostos acima:

HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** na semana 12 de tratamento e, caso o resultado seja positivo, devem interromper o tratamento, sendo considerados não-respondedores. Caso o exame seja negativo, devem manter o tratamento, repetindo o exame na semana 48, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na semana 48 seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliar resposta virológica sustentada.

7.3.2. Interferon não-peguilado associado a ribavirina com genótipo tipo 1

Os pacientes que estiverem em uso de interferon não-peguilado associado à ribavirina com genótipo tipo 1 deverão realizar os seguintes exames de monitorização da resposta virológica:

HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** na semana 24 de tratamento. Pacientes que tiverem resultado negativo desse exame devem manter o tratamento, repetindo o exame na semana 48, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na semana 48 seja negativo, o exame será repetido após 24 semanas para avaliar resposta virológica sustentada. Pacientes que tiverem HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** positiva na semana 24 de tratamento deverão interromper o tratamento, sendo considerados não-respondedores.

7.3.3. Interferon não-peguilado associado a ribavirina com genótipo tipo 2 e 3

Os pacientes que estiverem em uso de interferon não-peguilado associado à ribavirina com genótipo tipo 2 e 3 deverão realizar os seguintes de monitorização da resposta virológica:

HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** na semana 24 quando deverão interromper o tratamento. Pacientes que tiverem o exame da HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** positivo na semana 24 de tratamento serão considerados não-respondedores. Os pacientes com esse exame negativo ao final do tratamento (semana 24) devem repeti-lo após 24 semanas para avaliar resposta virológica sustentada.

7.3.4. Interferon peguilado associado à ribavirina com genótipo 1 ou interferon peguilado em monoterapia

Os pacientes que estiverem em uso de interferon peguilado associado à ribavirina com genótipo 1 ou interferon peguilado em monoterapia deverão realizar os seguintes exames de monitorização da resposta virológica:

HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste quantitativo)** na semana 12 de tratamento. Pacientes que não tenham negativado o exame de carga viral ou que não tenham obtido uma redução de 100x no número de cópias virais em relação à carga viral pré-tratamento deverão interromper o

tratamento. Caso contrário deverão manter o tratamento, realizando HCV – detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** na semana 48, momento em que o tratamento será interrompido. Caso o exame na semana 48 seja negativo, será repetido após 24 semanas para avaliação da resposta virológica sustentada.

8. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora da qualidade de vida.
- Resposta viral sustentada, definida pela reação em cadeia da polimerase qualitativa negativa após 24 semanas do final do tratamento.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. AGRADECIMENTOS

Aos professores Dr. Hugo Cheinquer e Dra. Themis Reverbel da Silveira pela participação como consultores no primeiro Protocolo de Tratamento da Hepatite Crônica pelo Vírus C, publicado através da portaria GM/MS nº 639 de 16 de junho de 2000.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bukh, J. The hepatitis C vírus. In: Schiff E, Hoofnagle JH. Postgraduate Course 2000: update on viral hepatitis. Dallas: American Association for the Study of the Liver; 2000. pp. 102-11.
2. Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. [consultado em 11 de julho de 2002], disponível em www.sbhepatologia.org.br.
3. Davis G. Hepatitis C. In: Schiff ER, Sorrel MF, Maddrey WC. Schiff´s Disease of the Liver. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1998. pp. 793-836.
4. Seeff, LB. Natural History of Hepatitis C. In: Schiff E, Hoofnagle JH. Postgraduate Course 2000: update on viral hepatitis. Dallas: American Association for the Study of the Liver; 2000. pp. 112-8.
5. Hoofnagle JH. The Course and Outcome of Hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C 2002.
6. Seef L. Natural History of Chronic Hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C 2002.
7. National Institute of Health consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C 2002 – Final Statement.
8. Food and Drug Administration. Peg-Intron (Peginterferon alfa-2b) Package Insert. [consultado em 24 de maio de 2002], disponível em www.fda.gov.
9. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;339:1458-92.
10. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet. 1998;352:1426-32.
11. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C - Paris Consensus Statement. J Hepatol 1999;30:956-61.
12. Schering-Plough. Pegintron – Bula do Medicamento. [consultado em 29 de outubro de 2002], disponível em www.pegintron.com.br/bula.asp.
13. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peg-interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001; 358:958-65.
14. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347:975-82.
15. Bisceglie AM. Optimal therapy of hepatitis C. In: National Institute of Health consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C 2002.
16. Hadziyannis SJ, H. Cheinquer, T. Morgan, Diago M, Jensen MD, Sette JrH, et al. Peginterferon alfa-2a (40kd) (Pegasys) in combination with ribavirin (RBV): efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. Hepatology 2002 (abstract).
17. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA. 1995;273:408-12.
18. Sander GB, Picon PD, Fuchs FD, Beltrame A, Souza RR. PEG-interferon versus conventional interferon and liver fibrosis: do we have evidence of superiority? Gastroenterology; No prelo 2002.
19. Picon PD, Costa AF, Kuchenbecker R, Beltrame A. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for chronic hepatitis. Lancet 2002;359:263.

20. Mangia A, Santoro R, Piattelli M et al. High doses of interferon in combination with ribavirin are more effective than the standard regimen in patients with HCV genotype 1 chronic hepatitis. J Hepatol 2002;37:109-16.
21. Consensus Conference – Treatment of hepatitis C. Paris 2002.
22. Kallinowski B, Liehr H, Moeller B, Stremmel W, Wechsler JG, Wiese M, et al. Combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for the treatment of relapse patients and non-responders with chronic HCV infection. Z Gastroenterol 2001;39:199-204,206.
23. Hasan F, Asker H, Al Shamali M, al Kalaoui M, Al Nakib B. Interferon-alpha plus ribavirin combination therapy for the treatment of chronic hepatitis C in interferon non-responders. Hepatogastroenterology 2000; 47:1642-4.
24. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. AIDS 2002; 16:813-28.
25. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34:52-8.
26. Jonas MM. Children with hepatitis C. In: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement – Management of Hepatitis C 2002.
27. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. N Engl J Med 2001; 345:1452-7.
28. Hoofnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. N Engl J Med 2001; 345:1495-7.
29. Campistol JM, Esforzado N, Morales JM. Hepatitis C virus positive patients on the waiting list for transplantation. Semin Nephrol 2002;22:361-4.
30. Dicionário de especialidades Farmacêuticas: DEF 2002/03. 31ª edição. Rio de Janeiro: Editora de Publicações Científicas; 2001. Bula Pegasys; p. 821.
31. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. Hepatology 2002;36:3-10.
32. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 2001;34:395-403.
33. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley GE, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 2000;343:1673-80.

Ficha Farmacoterapêutica

Hepatite Viral Crônica C - Interferon Alfa, Interferon Alfa Peguilado, Ribavirina

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Já fez tratamento para Hepatite C anteriormente?

☐ não

☐ sim ➔ Quais medicamentos utilizados?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.2. Fez transplante hepático?

☐ não

☐ sim ➔ critério de exclusão

2.3. Paciente é mulher em idade fértil?

☐ não

☐ sim ➔ apresentar exame beta-HCG

2.4. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

☐ doença de tireóide descompensada (ver exame de TSH) ➔ critério de exclusão

☐ cardiopatia grave ➔ critério de exclusão

☐ hepatopatia descompensada ➔ critério de exclusão

☐ insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular ou coronariana ➔ avaliar risco-benefício

☐ insuficiência renal crônica (ver exame de creatinina) ➔ avaliar risco-benefício para ribavirina

☐ neoplasias ➔ critério de exclusão

☐ diabete melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada ➔ critério de exclusão

☐ convulsões não controladas ➔ critério de exclusão

☐ distúrbios psiquiátricos ➔ avaliar risco-benefício

☐ outras

2.5. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica:

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.6. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não
☐ sim ➔ Com que freqüência? _____

2.7. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? ☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

Para prescrição de interferon convencional:

2.8. Possui critérios de inclusão para tratamento com interferon convencional?

- ☐ detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** positiva
- ☐ apresentar atividade necro-inflamatória moderada a intensa (A2 ou A3) ou fibrose (F1,F2,F3 ou F4) através de biópsia hepática nos últimos 2 anos
- ☐ ter entre 12 a 70 anos
- ☐ ter contagem de plaquetas acima de 50.000/mm^3 e neutrófilos acima de 1.500/mm^3
- ☐ apresentar transaminases acima de uma vez e meia o limite superior da normalidade em 3 exames com intervalos de no mínimo um mês, sendo uma deles dos últimos 6 meses
- ☐ ausência de algum critério acima ➔ exclusão do protocolo de tratamento com interferon convencional

Para prescrição de interferon peguilado:

2.9. Possui critérios de inclusão para tratamento com interferon peguilado?

- ☐ detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico **(teste qualitativo)** positiva
- ☐ apresentar transaminases acima de uma vez e meia o limite superior da normalidade em 3 exames com intervalos de no mínimo um mês, sendo uma deles dos últimos 6 meses
- ☐ ser portador do vírus HCV da hepatite C do genótipo 1
- ☐ ter biópsia hepática com fibrose septal (maior ou igual a F2) nos últimos 2 anos

- ☐ ter entre 18 e 70 anos
- ☐ ter contagem de plaquetas acima de 75.000/mm^3 para cirróticos e de 90.000/mm^3 para não cirróticos e de neutrófilos acima de 1.500/mm^3
- ☐ ausência de algum critério acima ➔ exclusão do protocolo de tratamento com interferon peguilado

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais:
Última biópsia hepática: Data ____/____/____
Fibrose: ( ) F0 ( ) F1 ( ) F2 ( ) F3 ( ) F4
Atividade: ( ) A0 ( ) A1 ( ) A2 ( ) A3
Genotipagem: ( ) 1a ( ) 1b ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 ( ) 6
HCV – teste quantitativo (necessário no tratamento com interferon peguilado): _____ cópias/ml
Data: ____/____/____

	Inicial
T Protrombina	
Bilirrubinas	
Albumina	
Ácido úrico	
Glicemia de jejum	

Exames	Inicial	1° mês		2° mês	3° mês	4° mês	5° mês
ALT							
AST							
Hemoglobina							
VCM							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Creatinina							
TSH		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXXX		XXXXXXX	XXXXXXX
Beta-HCG		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXXX		XXXXXXX	XXXXXXX

Exames	6° mês	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
ALT							
AST							
Hemoglobina							
VCM							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Creatinina							
TSH		XXXXXXX	XXXXXXX		XXXXXXX	XXXXXXX	
Beta-HCG		XXXXXXX	XXXXXXX		XXXXXXX	XXXXXXX	

3.1. Apresentou valores próximos da normalidade?
- ✓ sim ➔ Dispensar
- ✓ não ➔ Dispensar e continuar acompanhando os valores obtidos

3.2. Apresentou alterações significativas nos valores laboratoriais?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.3. Apresentou reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas: 1) dor de cabeça, 2) fadiga, 3) febre, 4) astenia, 5) dor no peito, 6) tonturas, 7) náusea, 8) anorexia, 9) dispepsia, 10) vômitos, 11) mialgia, 12) artralgia, 13) insônia, 14) irritabilidade, 15) depressão, 16) nervosismo, 17) dispnéia, 18) sinusite, 19) alopécia, 20) prurido, 21) outros

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.4. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

Monitorização da Resposta Virológica:

☐ **Para interferon não peguilado monoterapia**

	12 sem*	48 sem*	72 sem*
Data			
Resultado			

* Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (qualitativa)

Após 12 semanas:
Se (+) ➔ interromper tratamento (não dispensar)
Se (-) ➔ manter o tratamento e repetir exame na semana 48
Semana 48: interromper tratamento
Se (-) ➔ repetir exame na semana 72



☐ **Para interferon não peguilado + ribavirina com genótipo tipo 1:**

	24 sem*	48 sem*	72 sem*
Data			
Resultado			

***** Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (qualitativa)

Após 24 semanas:
Se (+) ❹ interromper tratamento (não dispensar)
Se (-) ❹ manter o tratamento e repetir exame na semana 48
Semana 48: Interromper tratamento
Se (-) ❹ repetir exame na semana 72

☐ **Para interferon não peguilado + ribavirina com genótipo tipo 2 e 3:**

	24 sem*	48 sem*
Data		
Resultado		

* Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (qualitativa)

Após 24 semanas: interromper tratamento (não dispensar)
Se (+) ❹ pacientes não-respondedores
Se (-) ❹ repetir exame na semana 48

☐ **Para interferon peguilado + ribavirina com genótipo tipo 1 ou interferon peguilado em monoterapia:**

	12 sem*	48 sem**	72 sem**
Data			
Resultado			

* Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (quantitativa)
** Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucléico (qualitativa)

Após 12 semanas:
Se (+) e redução de menos de 100x o número de cópias virais ❹ interromper tratamento (não dispensar)
Se (-) ou redução de mais de 100x no número de cópias virais ❹ manter tratamento e realizar ***reação em cadeia da polimerase qualitativa*** na semana 48
Semana 48: Interromper tratamento
Se (-) ❹ repetir exame qualitativo na semana 72

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

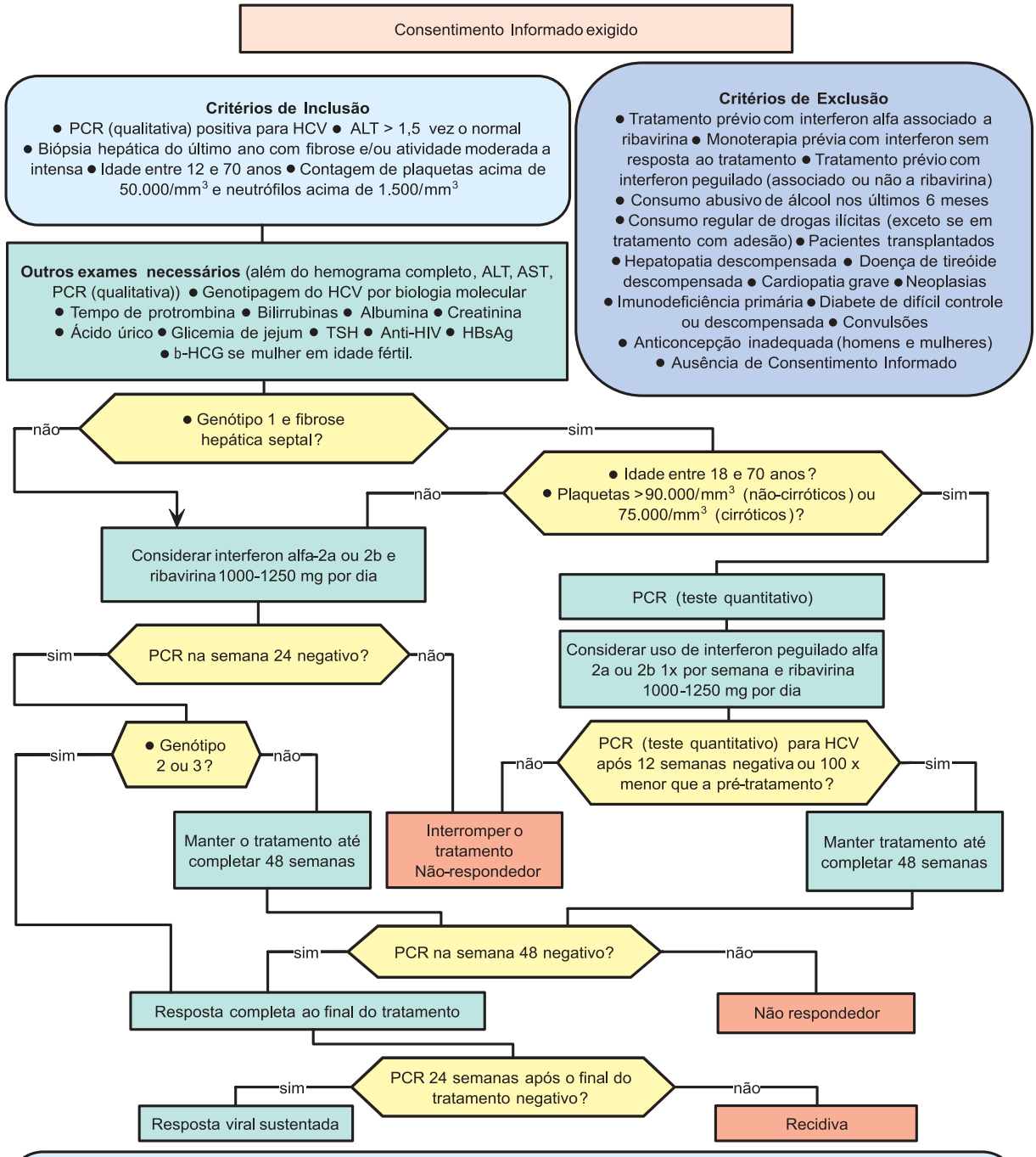
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:



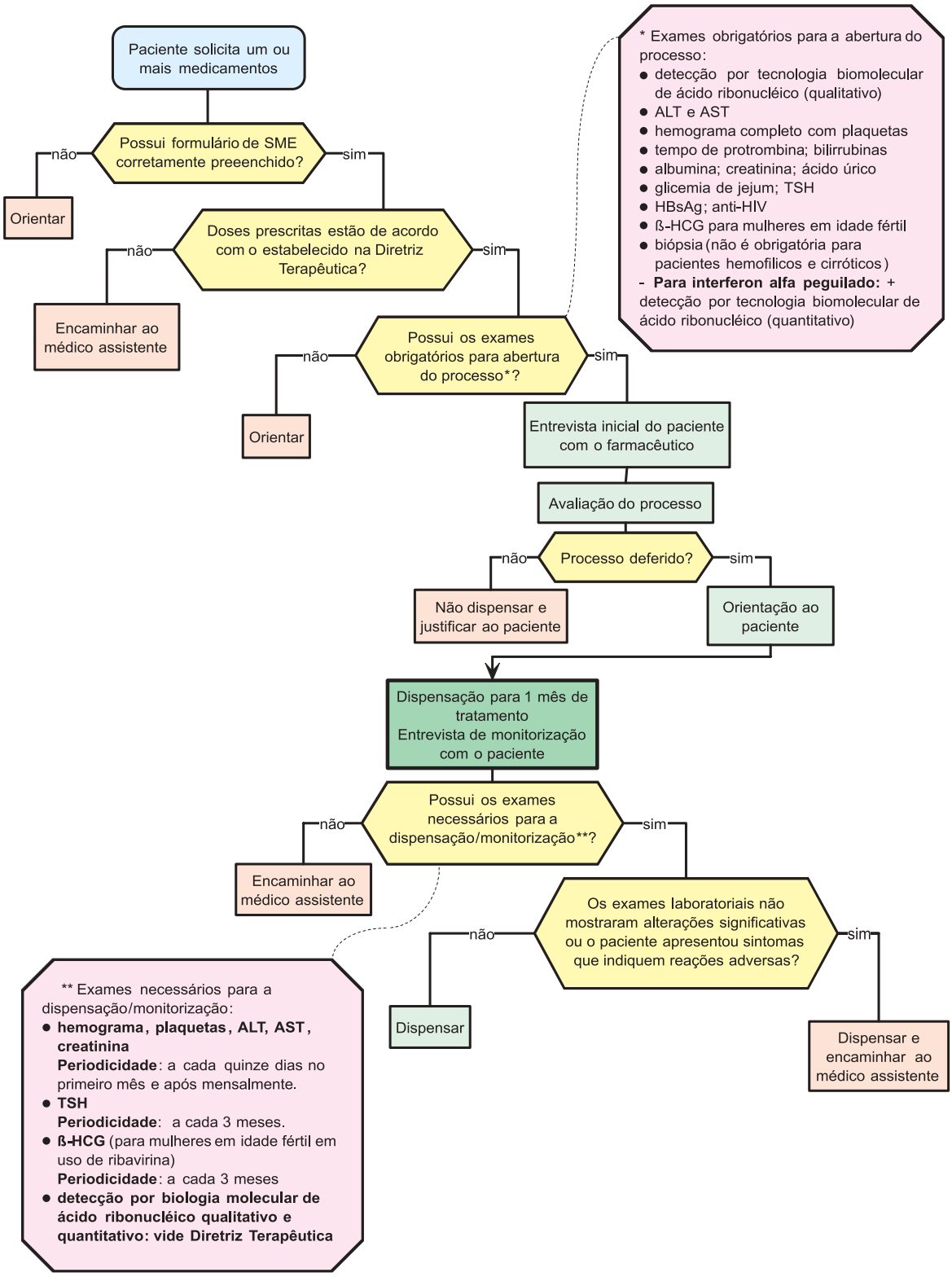
Fluxograma de Tratamento da Hepatite C

Interferon Alfa, Interferon Alfa Peguilado e Ribavirina



Situações Especiais - Co-infecção HCV-HIV: podem ser tratados se houver estabilidade clínico-laboratorial. **Pacientes pediátricos:** avaliação em Centro de Referência abaixo dos 12 anos. **Hepatite aguda confirmada**: 24 semanas com interferon convencional com ou sem ribavirina. **Retratamento:** interferon convencional mais ribavirina naqueles com resposta virológica ou bioquímica a interferon monoterapia. **Pacientes psiquiátricos, cardiopatas e com doença cerebrovascular:** garantir estabilidade da doença de base e aval do especialista. Somente tratar fibrose avançada. **Anemia, hemólise, hemoglobinopatias e supressão de medula óssea e insuficiência renal crônica**: considerar tratamento com interferon ou interferon peguilado em monoterapia. **Hemofílicos e cirróticos compensados:** podem ser tratados sem biópsia.

Fluxograma de Dispensação de Interferon Alfa, Interferon Alfa Peguilado e Ribavirina
Hepatite Viral Crônica C



Guia de Orientação ao Paciente

☐ Interferon Alfa ☐ Interferon Alfa Peguilado ☐ Ribavirina

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 ATUAM NO SENTIDO DE DIMINUIR A EVOLUÇÃO DA HEPATITE C.

1. SOBRE A TERAPIA

- O tratamento visa à melhora da qualidade de vida, com diminuição das complicações decorrentes da doença.
- A **ribavirina** pode ser utilizada associada a **interferon alfa** ou **interferon alfa peguilado**. Se você tem indicação de seu médico para usar os dois medicamentos associados, não deixe de usá-los juntos. Caso ocorra alguma reação desagradável, procure seu médico imediatamente.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- ☐ **Interferon alfa:** guarde no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelado. Depois de preparado, pode ser mantido até 24 horas em temperatura ambiente ou em geladeira por até 30 dias.
- ☐ **Interferon alfa peguilado:** pode ser mantido fora do refrigerador, à temperatura ambiente (25°C). Depois de preparado, pode ser mantido até 24 horas em geladeira.
- ☐ **Ribavirina:** pode ser mantida fora do refrigerador, à temperatura ambiente (25°C). Conserve as cápsulas na embalagem original.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance de crianças.

3. NA HORA DE ADMINISTRAR OS MEDICAMENTOS

☐ Ribavirina:

- A cápsula de ribavirina deve ser engolida inteira, sem abrir ou mastigar, com um copo de água. Não faz diferença tomar antes, durante ou após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

☐ Interferon alfa e interferon alfa peguilado:

- Observe as normas básicas para aplicação da injeção; procure orientação de um profissional de enfermagem.
- A injeção deve ser feita por via subcutânea.
- Dissolva o pó na água esterilizada na hora do uso; verifique se o pó foi totalmente dissolvido na água. Se você observar partículas que não se dissolvem, não use esta preparação. Prepare uma nova porção.
- De preferência, aplique o medicamento antes de dormir.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a imediatamente. **Não tome a dose dobrada.**

4. PARA MULHERES EM USO DE RIBAVIRINA

- Este medicamento pode trazer problemas ao feto, podendo nascer um bebê com defeitos físicos e mentais. POR ISSO, PROCURE UM GINECOLOGISTA PARA ACONSELHAMENTO DE MÉTODOS CONTRACEPTIVOS.
- Mesmo depois do tratamento acabado (em torno de 6 meses), ainda podem ocorrer problemas ao feto. Evite a gravidez também neste período.
- Em caso de gravidez durante o tratamento, comunique-se com seu médico imediatamente.

5. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o(s) medicamento(s) pode(m) trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, especialmente no início do tratamento. São elas febre, dor de cabeça, calafrios, dor nos músculos e cansaço.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas ocorrerem, é importante comunicar-se com seu médico imediatamente.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Tome bastante água durante o tratamento, no mínimo 2 litros por dia, a menos que seu médico faça indicação diferente.
- Evite bebidas alcóolicas durante o tratamento.
- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida, pois podem ocorrer tontura e fraqueza.
- Evite contato com pessoas que estejam com doenças infecciosas.

7. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames laboratoriais 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.

8. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico. Procure orientação de um profissional de saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

9. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade;
  - o farmacêutico irá lhe indicar os exames laboratoriais necessários para serem encaminhados a cada dispensação.

10. EM CASO DE DÚVIDAS

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

11. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR
O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.



Termo de Consentimento Informado

Interferon Alfa, Interferon Alfa Peguilado e Ribavirina

Eu, _____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **interferon alfa ou interferon alfa peguilado, associados ou não com ribavirina**, preconizados para o tratamento da **hepatite viral crônica C**.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente poderá ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que a associação de interferon alfa + ribavirina ou interferon alfa peguilado + ribavirina podem trazer os seguintes benefícios:

- redução da replicação viral;
- melhora da inflamação e fibrose hepáticas.

Ainda não se sabe se esses benefícios irão significar no futuro cura da hepatite C ou prevenção de cirrose, de insuficiência hepática ou do câncer do fígado. Também não está estabelecido se o tratamento previne a transmissão do vírus da hepatite C para outras pessoas, mesmo em pacientes que tiveram boa resposta ao tratamento.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos a respeito da associação de interferon alfa + ribavirina ou interferon alfa peguilado + ribavirina no tratamento da hepatite viral crônica C:

- medicamentos classificados na gestação como fator de risco X para ribavirina (contra-indicada durante a gestação por causar graves defeitos, efeitos teratogênicos, oncogênicos, mutagênicos e embriotóxicos significativos nos bebês) e fator de risco C para interferon alfa e interferon alfa peguilado (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicação para o uso da ribavirina em pacientes de ambos os sexos nos quais o controle da contracepção não pode ser feito de maneira adequada e rigorosa, devendo ser utilizado método seguro de contracepção para pacientes em idade fértil até 6 meses do final do tratamento;
- amamentação durante o tratamento com ribavirina, interferon alfa e interferon peguilado não é recomendada;
- gravidez durante a vigência do tratamento e por 6 meses após seu término deve ser evitada;
- doação de sangue não deve ser feita;
- os principais efeitos adversos relatados são: **Interferon alfa** e **interferon peguilado:** dor de cabeça, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, febre, tontura, dor torácica dificuldade de concentração, dor, perda de cabelo, coceiras, secura na pele, borramento da visão, alteração no paladar, gosto metálico na boca, estomatite, náuseas, perda de apetite, diarréia, dor abdominal, perda de peso, dor muscular, infecções virais, reações alérgicas de pele, hipertireoidismo, hipotireoidismo, vômitos, indigestão, diminuição das células do sangue (plaquetas, neutrófilos, hemácias), tosse, faringite, sinusite. Os efeitos adversos menos freqüentes incluem comportamento agressivo, aumento da atividade de doenças auto-imunes, infarto do miocárdio, pneumonia, arritmias e isquemias;

- os principais efeitos adversos relatados são: **Ribavirina:** cansaço, fadiga, dor de cabeça, insônia, náuseas, perda de apetite, anemia. Os efeitos adversos menos freqüentes são dificuldade na respiração, conjuntivite, pressão baixa, alergias de pele, rinite, faringite, lacrimejamento;
- é necessária a realização de exames hematológicos, especialmente durante as 4 primeiras semanas de tratamento, para detecção de alterações nas células do sangue e, desta forma, quando for necessário, proceder ajuste de dose;
- estes medicamentos podem interagir com vários outros. Por isso, em caso de uso de outros medicamentos, comunique ao médico.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

☐ interferon alfa
☐ interferon peguilado
☐ ribavirina

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico		_____ Data

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica

Carbonato de Cálcio, Acetato de Cálcio, Hidróxido de Alumínio, Cloridrato de Sevelamer

Portaria SAS/MS nº 845, de 31 de outubro de 2002.

1. 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 na reabsorção renal tubular de fósforo, causando assim aumento na fosfatúria nos néfrons remanescentes. Esse processo é basicamente mantido por aumento nos níveis de paratormônio (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 hiperfosfatemia[1,2].

Dentre as conseqüências da hiperfosfatemia citam-se hiperparatireoidismo secundário, calcificações metastáticas, osteíte fibrosa cística e a sua própria contribuição para a progressão da insuficiência renal. A retenção de fosfato é a causa do hiperparatireoidismo secundário da IRC. Este, quando não tratado, pode levar a uma 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[3,4]. Em casos severos de hiperparatireoidismo não controlável com dieta, diálise e medicamentos, torna-se necessário o tratamento cirúrgico através da paratireoidectomia. Deve-se enfatizar ainda que a hiperfosfatemia é um fator determinante independente para o desenvolvimento e perpetuação do hiperparatireoidismo, uma vez que deixa as glândulas menos sensíveis aos efeitos supressivos do cálcio e da vitamina D[5].

A hiperfosfatemia também promove, junto com o cálcio, a deposição de cristais de fosfato de cálcio em tecidos moles (calcifilaxia), particularmente nas paredes de vasos e em regiões periarticulares. A ocorrência dessas calcificações extra-articulares é favorecida pela idade, hiperparatireoidismo secundário e ingesta excessiva de cálcio, fosfato e vitamina D.

Evidência epidemiológica recente mostrou associação entre o produto cálcio-fósforo elevado, níveis elevados de fósforo e aumento de mortalidade[3]. Essas associações têm sido consideradas secundárias à calcificação das artérias coronárias com conseqüente doença cardíaca isquêmica, infarto miocárdico e parada cardíaca. Além disso, o produto cálcio-fósforo elevado pode causar alterações na microcirculação cardíaca, predispondo os pacientes a arritmias e morte súbita. Esses aspectos assumem relevância maior quando se observa que a parada cardíaca por causa desconhecida, infarto agudo do miocárdio e todas as outras mortes por causas cardíacas, representam aproximadamente a metade de todas as causas de óbito em pacientes que estão em diálise crônica[6].

Atualmente está bem estabelecido na literatura que o controle da hiperfosfatemia através de dieta e medidas farmacológicas, juntamente com a administração de análogos da vitamina D, podem prevenir ou minimizar o hiperparatireoidismo secundário e a osteodistrofia renal[7-9].



Equipe Técnica: Rafael Maffessoni, Guilherme B. Sander, Paulo D. Picon, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Roberto Ceratti Manfro
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

O objetivo do tratamento é reduzir os níveis séricos de fósforo para valores situados entre 4,5 – 5,5 mg/dl para os pacientes em programas de diálise crônica, enquanto que naqueles que não estão em tratamento dialítico, os níveis desejáveis situam-se entre 3,5 e 4,5 mg/dl.

A redução da absorção gastrointestinal de fósforo é crucial para a prevenção da hiperfosfatemia e, conseqüentemente, do hiperparatireoidismo em pacientes com redução funcional de néfrons. Uma vez que o fósforo é proveniente da dieta (principalmente das proteínas), os pacientes com IRC avançada, em fase não dialítica, são usualmente colocados em programas de dieta com restrição protéica. Porém, naqueles que estão na fase dialítica, a restrição protéica deve ser evitada em função do desenvolvimento de desnutrição, ficando limitada ao controle dos excessos na ingesta 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 fósforo.

Os pacientes com doença renal crônica em estágio avançado são colocados em dietas com restrição de fósforo, nas quais a ingesta diária oscila entre 540 mg e 1.000 mg. Entretanto esses pacientes devem ingerir no mínimo 1g de proteína por quilograma de peso, tornando-se difícil conseguir restringir a ingesta de fósforo para menos de 1.000 mg por dia. Considerando-se que aproximadamente 60% a 70% são absorvidos, em torno de 4.000 a 5.000 mg de fósforo entram no fluido extracelular semanalmente. A maioria dos pacientes hemodialisam 3 vezes por semana, e aproximadamente 800 mg de fósforo são removidos por sessão. Com isso, a maioria dos pacientes bem nutrida apresenta um balanço de fósforo positivo.

Dieta com restrição de fósforo, além de ser de difícil execução, na grande maioria dos casos não 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 dieta. Os medicamentos que contêm cálcio são atualmente os de primeira escolha e estão representados pelo carbonato de cálcio e pelo acetato de cálcio. Ambos quelam o fósforo na luz intestinal, diminuindo sua absorção no tubo digestivo. O principal problema associado a esses medicamentos à base de cálcio é que eles freqüentemente resultam 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[1,7,10,11]. O hidróxido de alumínio pode causar toxicidades neurológicas, esqueléticas e hematológicas em pacientes em diálise e, portanto, é raramente usado atualmente, exceto por curtos períodos de tempo.

O cloridrato de sevelamer é um polímero quelante de fósforo que não contém cálcio nem alumínio e vem sendo proposto como uma nova alternativa para o controle da hiperfosfatemia em pacientes com IRC em estágios avançados. Os estudos clínicos com esse 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, demostraram que o sevelamer é bem tolerado nessa população e reduz os níveis séricos de fósforo bem como o produto cálcio-fósforo[12-14]. Chertow et al.[15] 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 o sevelamer e quelantes à base de cálcio na redução dos níveis de fósforo. Bleyer et al.[16], em estudo de fase III randomizado cruzado e aberto, compararam o sevelamer com o acetato de cálcio em pacientes em 84 pacientes em hemodiálise com fósforo sérico maior do que 6 mg/dl. Após um período de *washout* de 2 semanas, os pacientes foram randomizados para receber sevelamer ou acetato de cálcio por 8 semanas seguidas por 2 semanas de novo *washout* e após, mais 8 semanas com os medicamentos invertidos. As doses foram ajustadas para se obter a máxima redução nos níveis de fósforo. Tanto o sevelamer quanto o acetato de cálcio reduziram os níveis de fósforo em aproximadamente 2 mg/dl (P<0,0001). Durante o tratamento com sevelamer, 5% dos pacientes apresentaram pelo menos um episódio de calcemia superior a 11 mg/dl, enquanto no grupo dos que receberam acetato de cálcio, 22% o fizeram (P<0,05). Os níveis de PTH diminuíram nos dois grupos, no entanto mais acentuadamente no grupo tratado com acetato de cálcio. O produto cálcio-fósforo diminuiu nos dois grupos, sem diferença estatística entre eles (P= 0,66). Quanto aos efeitos adversos, não houve diferença entre os dois grupos. Devido ao fato de o sevelamer diminuir os níveis de fósforo e não aumentar os de cálcio, há a hipótese que o uso dessa droga possa evitar ou retardar calcificações extra-esqueléticas, principalmente em vasos. Está bem estabelecido que indivíduos idosos com IRC e em hemodiálise apresentam alta prevalência de doença cardiovascular. Goodman et al., em estudo transversal publicado em 2000 no *New England Journal of Medicine*, 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 quando comparados com 60 indivíduos sadios da mesma faixa etária. Enquanto apenas 3 dos 60 controles apresentavam calcificações coronarianas, 14 entre os 16 indivíduos entre 20 e 30 anos do grupo em diálise exibiam essa condição. Dentre o grupo dos pacientes em diálise, os que apresentavam calcificações, além de serem mais velhos (P<0,001), também mostravam os valores médios de fósforo, produto cálcio-fósforo e ingestão de cálcio (sob a forma de quelantes de fósforo) superiores aos dos pacientes sem calcificações[17]. Chertow et al., em 2002, publicaram no *Kidney International* um estudo multicêntrico randomizado comparando o sevelamer com quelantes à base de cálcio em pacientes em hemodiálise. Duzentos pacientes que, após um período de *washout* (suspensão de todos quelantes) de 2 semanas, apresentavam fósforo sérico igual ou superior a 5,5 mg/dl foram randomizados para receber sevelamer 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 sevelamer não apresentaram progressão nas calcificações enquanto os que usaram quelantes à base de cálcio o fizeram de forma significativa[18]. Assim como no estudo de Bleyer, ocorreu redução nos valores do produto cálcio- fósforo, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (P=0,12). Embora existam dados na literatura relacionando a presença de calcificações vasculares com aumento no risco de eventos cardiovasculares e mortalidade[19-23], não se pode chegar a essa conclusão a partir dos dados desse trabalho. Possivelmente, estudos com maior seguimento poderão responder a essa importante questão.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- N18.0 Doença renal em estágio final
- E83.3 Distúrbios do metabolismo do fósforo

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hiperfosfatemia é laboratorial, sendo que o ponto de corte utilizado é 5,5 mg/dl.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.1. Critérios de inclusão para o uso de quelantes à base de cálcio (acetato ou carbonato)

- apresentar IRC em fase não dialítica com níveis de fósforo acima de 4,5 mg/dl; ou
- apresentar IRC em fase dialítica com níveis de fósforo acima de 5,5 mg/dl que não apresentem produto cálcio-fósforo maior que 55 mg^2/dl^2 e/ou cálcio sérico maior que 10,5 mg/dl.

4.2. Critérios de inclusão para o uso de hidróxido de alumínio

- apresentar, no início do tratamento da hiperfosfatemia fósforo acima de 5,5 mg/dl com produto cálcio-fósforo superior a 55 mg^2/dl^2, ou níveis séricos de cálcio acima de 10,5 mg/dl.
- estar utilizando quelantes à base de cálcio (acetato ou carbonato), sem controle adequado do fósforo (< 5,5mg/dL) e com níveis séricos de cálcio acima de 10,5 mg/dl e/ou produto cálcio-fósforo superior a 55 mg^2/dl^2.

4.3. Critérios de inclusão para o uso de sevelamer

Serão incluídos no protocolo para o uso do sevelamer os pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

- pacientes com insuficiência renal crônica em programa regular de diálise há, pelo menos, 3 meses;
- pacientes com fósforo sérico persistentemente igual ou superior a 6 mg/dl e/ou produto

cálcio-fósforo maior do que 55 mg^2/dl^2, (pelo menos 3 determinações a intervalos mensais), sem evidência de abuso dietético de fosfato nos tratados com quelantes à base de cálcio e devidamente orientados em relação à ingesta de produtos ricos em fosfatos;
- pacientes que tenham usado previamente quelantes à base de cálcio (acetato ou carbonato) e apresentado, durante o seu uso, níveis séricos de cálcio acima de 10,5 mg/dl em pelo menos 3 determinações mensais, desde que as concentrações de cálcio no dialisato já tenham sido devidamente ajustadas.
- ter utilizado hidróxido de alumínio por um período limitado de 4 semanas como terapia de resgate para pacientes que não obtiveram controle adequado do fósforo;
- pacientes com mais de 18 anos de idade.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Não concordar com os termos do Consentimento Informado;
- Apresentar qualquer uma das contra-indicações aos medicamentos do protocolo.

6. TRATAMENTO

Nos pacientes em que os níveis de fósforo permanecerem elevados apesar de doses altas de quelantes a base de cálcio, a fim de se evitar hipercalcemia, pode-se utilizar hidróxido de alumínio por um período limitado (2 a 4 semanas). Trata-se de um quelante mais potente do que aqueles à base de cálcio, porém seu uso deve ser limitado devido aos efeitos tóxicos ao nível do sistema nervoso central, ossos e tecido hematopoiético.

Nos pacientes que persistirem com níveis elevados de cálcio e fósforo, pode-se considerar suspensão ou ajustes na dose de análogos da vitamina D (quando em uso) e/ou redução dos níveis de cálcio no dialisato. Após considerarem-se essas variáveis, permanecendo o paciente hipercalcêmico e hiperfosfatêmico, pode-se indicar cloridrato de sevelamer. Esse fármaco deve ter sua utilização restrita aos pacientes em hemodiálise, pois os estudos clínicos incluíram apenas esse grupo de pacientes.

6.1. Dieta

Os pacientes devem ser orientados em relação ao consumo excessivo de alimentos ricos em fosfatos, especialmente leite e derivados. Recomenda-se a avaliação e aconselhamento com nutricionista.

6.2. Fármacos

Os seguintes medicamentos são usados no tratamento da hiperfosfatemia:
- acetato de cálcio;
- carbonato de cálcio;
- hidróxido de alumínio;
- cloridrato de sevelamer.

6.3. Esquemas de administração

- *Carbonato de cálcio*: utilizar 0,5 a 4 g por via oral, a cada refeição, ajustado de acordo com os níveis de fósforo e cálcio;
- *Acetato de cálcio*: iniciar com uma dose de 1334 mg (2 comprimidos de 667 mg) junto com as três principais refeições, podendo essa dose ser aumentada gradualmente até reduzir o fósforo sérico para valores abaixo de 6 mg/dl (para pacientes em diálise) e 4,5 mg/dl (para pacientes em fase pré-dialítica), desde que o paciente não desenvolva hipercalcemia. Usualmente a dose necessária situa-se entre 2001 e 2868 mg por refeição.
- *Hidróxido de alumínio*: usar 500 a 1800 mg 3 a 6 vezes ao dia, sendo preferencialmente utilizado junto com as refeições, por um período de no máximo 4 semanas, controlando-se os níveis de fósforo e cálcio;
- *Cloridrato de sevelamer*: iniciar com 800 a 1600 mg junto com as três principais refeições, devendo a dose ser ajustada de acordo com os níveis de fósforo, visando redução para valores abaixo de 5,5 mg/dl. É importante seu uso via oral junto com as refeições, duas ou três vezes por dia. A dose pode ser aumentada ou diminuída em uma cápsula ou comprimido por refeição em intervalos

de duas semanas. O medicamento está disponível em comprimidos de 400 mg e 800 mg ou em cápsulas de 400 mg.

Recomendações para titulação da dose:

Fósforo sérico	Dose de sevelamer
>6 mg/dl	aumentar 1 comprimido/cápsula por refeição em intervalos de 2 semanas
3,5-6 mg/dl	manter a dose vigente
<3,5 mg/dl	diminuir 1 comprimido/cápsula por refeição

Contra-indicações para o uso de sevelamer: o sevelamer está contra-indicado para pacientes com hipofosfatemia e pacientes com obstrução intestinal e para aqueles com alguma reação de hipersensibilidade ao medicamento.

7. MONITORIZAÇÃO

Deve ser feita através dos níveis de fósforo sérico. Como o sevelamer não contém cálcio nem álcalis, os níveis de cálcio e bicarbonato devem ser controlados periodicamente. Além disso, apesar dos estudos clínicos não terem demonstrado redução nos níveis de vitaminas D, E e K, a maioria dos pacientes (75%) estava usando suplementos vitamínicos.

As dosagens do cálcio sérico e dos níveis de PTH também devem ser realizadas periodicamente, conforme regulamentação vigente – Anexo da Portaria GM/MS nº 82, de 03 de janeiro de 2000, publicado no Diário Oficial da União de 08 de fevereiro de 2000.

8. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

- Redução nos níveis séricos de fósforo para menos de 6 mg/dl (para pacientes em diálise) e 4,5 mg/dl (para pacientes em fase pré-dialítica);
- Diminuição dos episódios de hipercalcemia;
- Redução do produto cálcio-fósforo;
- Redução da progressão das calcificações vasculares (aórticas e coronarianas);
- Controle do hiperparatireoidismo secundário;
- Controle da osteodistrofia renal.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios e riscos deste tratamento que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahmoud LA. Phosfate binders for control of phosphate retention in chronic renal failure. Pediatr Nephol 1999; 13:701-08.
2. Tilman BD. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphatemia. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(suppl 5):32-33.
3. 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; 31:607-17.
4. Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. Kidney Int 1999; 56:31-37.
5. Hernandez A, Conception MT, Rodriguez M, Salido E, Torres A. High phosphorus diet increases prepo PTHm RNA independent of calcium and calcitriol in normal rats.Kidney Int 1996; 50:1872-78.
6. US Renal Data System 1999 USRDS 1999 Annual Data Report. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
7. Llach F, Yudd M. The importance of hyperphosphatemia in the severity of hyperparathyroidism and its treatment in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(suppl 3)57-61.
8. Walling MW. Intestinal Ca and phosphate transport: differential responses of vitamin D metabolites. Am J Physiol 1977; 133:3488.
9. Slatopolsky E, Bricker NA. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. Kidney Int 1973; 4:141.
10. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialisys. N Engl J Med 1986; 315:157.
11. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K. Long term effects of calcium carbonate and 2.5Meq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. Kidney Int 1989; 36:897-903..

12. Slatopolsky E, Burke SK, Maureen AD, and the Renagel Study Group. Renagel, a nonabsorbed calcium-and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. Kidney Int 1999; 55:299-307.
13. Chertow G, Burke SK, Maureen AD, Slatopolsky E, for the Renagel Study Group. Long –term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialisys patients. Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2907-14.
14. Golberg DI, Maureen AD, Slatopolsky E, Garret B, Gray J, Marbury T, Weinberg M, Wombolt D, Burke S. Effect of Renagel , a non-absorbed, calcium- and aluminum-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2303-10.
15. Chertow G, Burke S, Lazarus JM, Stenzel KH, Wombolt D, Goldberg D, Bonventre JV, Slatopolsky E. Poly [allylamine Hydrochloride] (RenaGel): a Noncalcemic Phosphate Binder for the Treatment of Hyperphosphatemia in Chronic Renal Failure. Am J Kid Diseas 1997; 29:66-71.
16. Bleyer A, Burke S, Maureen D, Garret B, Sashi Kant K, Lynch D, *et al.* A Comparsion of the Calcium-Free Binder Sevelamer Hydrochloride Wiyh Calcium Acetate in the Treatment of Hyperphosphatemia in Hemodialysis Patients. *Am J Kid Diseas* 1999; 33:694-701.
17. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary artery calcifications in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 2000; 342:1478-83.
18. Chertow LM, Burke SK, Aggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int, 2002; 62:245-52.
19. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron beam computed tomography. Circulation 2000; 101:850-55.
20. Mautner SL, Mautner GC, Froehlich J, et al. Coronary artery disease: Prediction with in vitro electron beam CT. Radiology 1994; 192:625-30.
21. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1253-1260.
22. Wong ND, Hsu JC, Detrano RC, Diamond G, Eisenberg H, Gardin JM. Coronary artery calcium evaluation by electron beam computed tomography and its relation to new cardiovascular events. Am J Cardiol 2000; 86:495-98.
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; 137:609-616.

Ficha Farmacoterapêutica

Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica - Cloridrato de Sevelamer

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Paciente está em programa de dieta com restrição protéica?
- ☐ não
- ☐ sim ➔ reforçar importância

2.2. Paciente em hemodiálise por, pelo menos, 3 meses?
- ☐ não ➔ critério de exclusão.
- ☐ sim

2.3. Paciente com mais de 18 anos?
- ☐ não ➔ critério de exclusão.
- ☐ sim

2.4. Apresenta dosagem sérica de fósforo acima de 6 mg/dl por pelo menos 3 determinações a intervalos mensais?
- ☐ não ➔ critério de exclusão.
- ☐ sim

2.5. Paciente fez uso prévio de quelantes a base de cálcio (acetato ou carbonato), mantendo níveis séricos de cálcio acima de 10,5 mg/dl, em pelo menos 3 determinações mensais ou hidróxido de alumínio por 4 semanas?
- ☐ não ➔ critério de exclusão.
- ☐ sim

2.6. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

2.7. Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.8. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais reações? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos valores laboratoriais

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês
Data							
Fósforo							
Cálcio							
PTH							

Exames	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
Fósforo						
Cálcio						
PTH						

Níveis ideais para fósforo: ≤ 6 mg/dl
Níveis ideais para cálcio: ≤ 10,5 mg/dl
Níveis ideais de PTH: entre 150-300 pg/ml

3.1. Apresentou redução ou valores abaixo de 6mg/dl nos níveis de fósforo?
✓ sim ➔ Dispensar
✓ não ➔ Necessita ajuste de dose do cloridrato de sevelamer. Em caso de não ter havido o ajuste, dispensar e encaminhar ao médico assistente.

3.1. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Cloridrato de sevelamer: 1) diarréia, 2) vômitos, 3) náuseas, 4) gases, 5) má digestão, 6) azia, 7) hipertensão, 8) hipotensão, 9) trombose, 10) tosse, 11) dor de cabeça, 12) infecções, 13) dor.

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.5. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

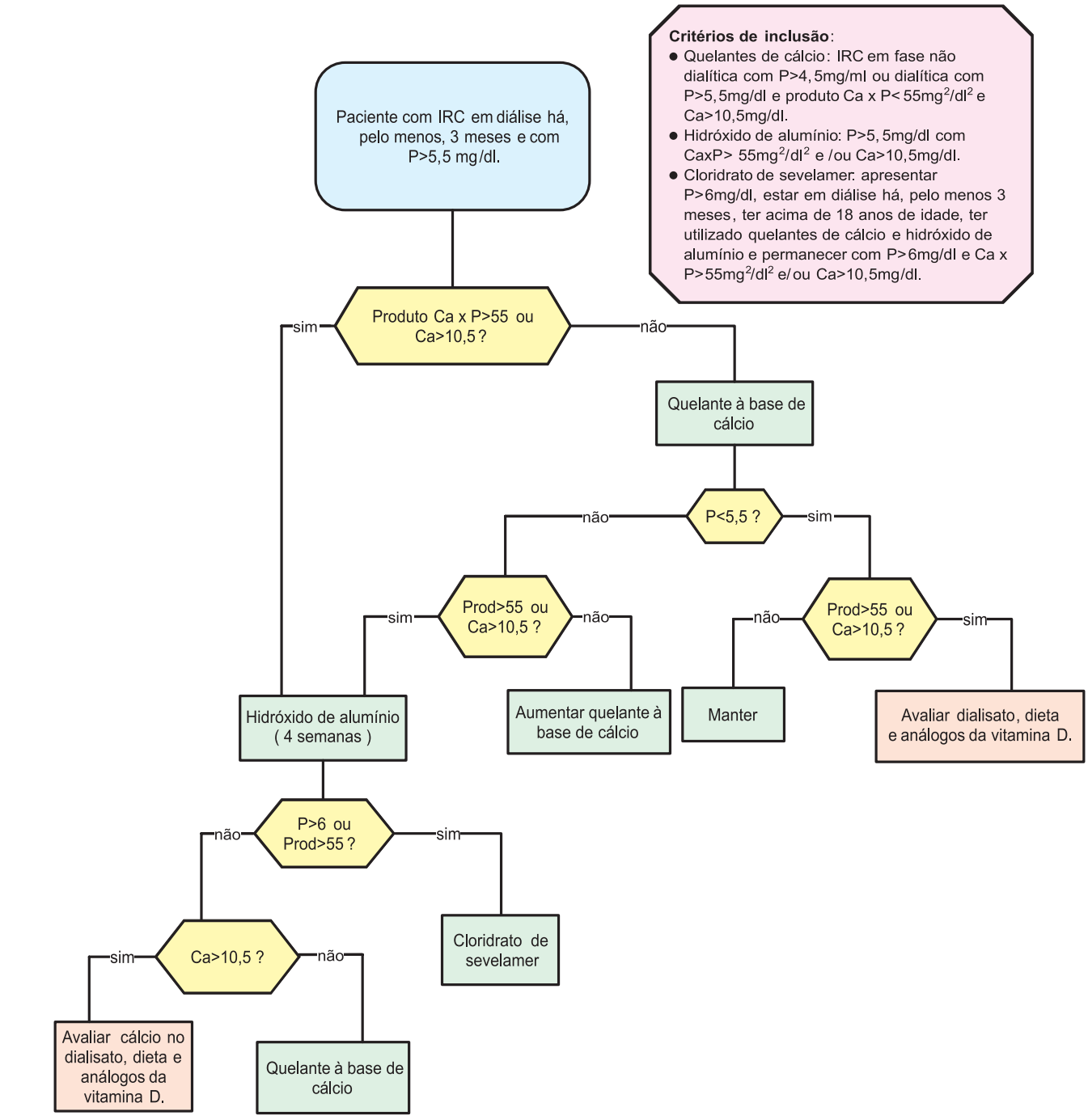
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

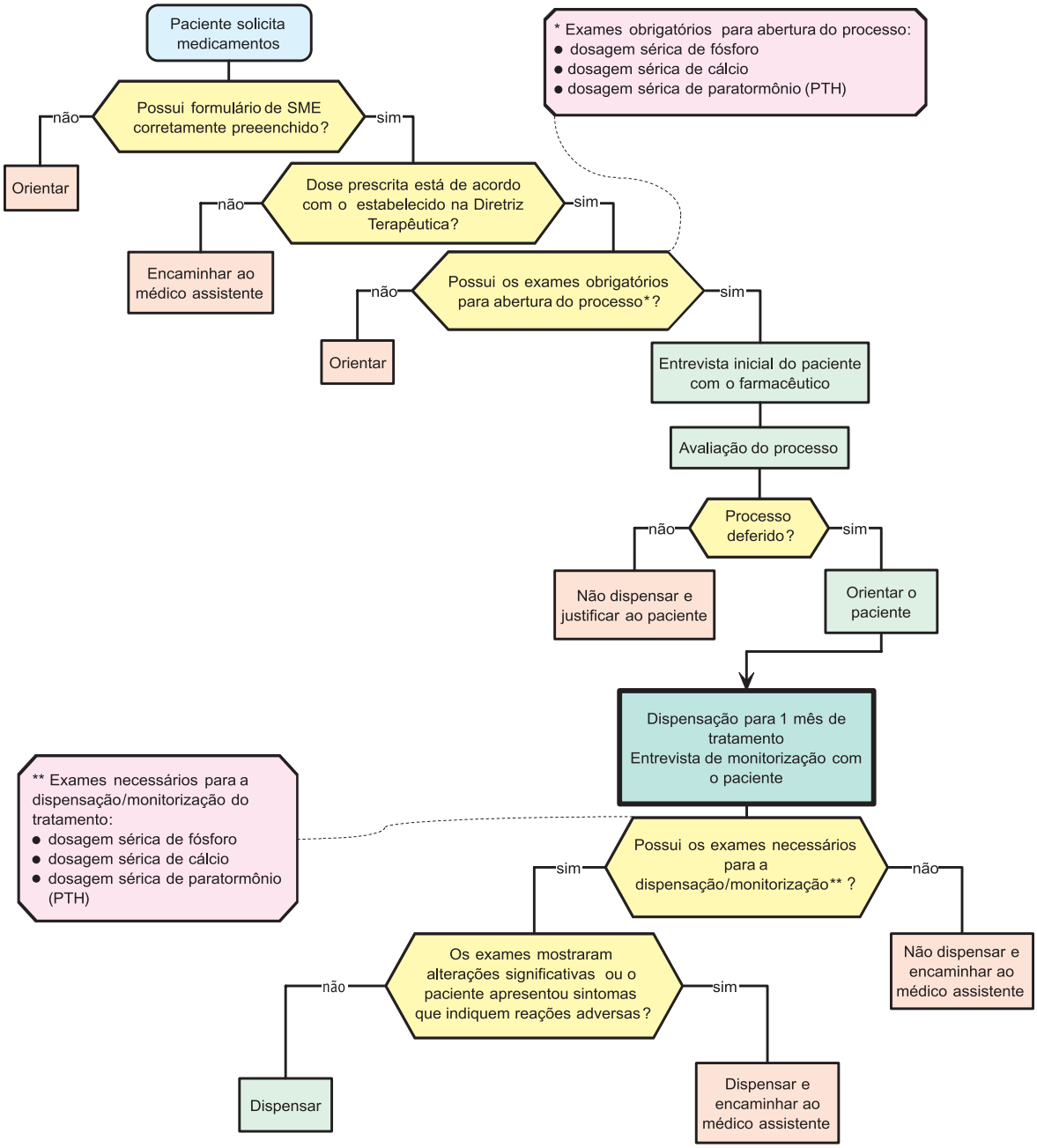
Fluxograma de Tratamento da Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica para Pacientes em Diálise

Acetato de Cálcio, Carbonato de Cálcio, Hidróxido de Alumínio e Cloridrato de Sevelamer



Fluxograma de Dispensação de Cloridrato de Sevelamer
Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica

Obs. As requisições de ***carbonato de cálcio, acetato de cálcio e hidróxido de aluminio***, que constam no Protocolo Clínico da Hiperfosfatemia na Insuficiência Renal Crônica, devem ser encaminhadas para a dispensação básica de medicamentos .



Guia de Orientação ao Paciente
Cloridrato de Sevelamer

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 PARA DIMINUIR AS QUANTIDADES DE FÓSFORO NO ORGANISMO EM PACIENTES COM HIPERFOSFATEMIA E QUE ESTEJAM EM HEMODIÁLISE.

1. ONDE GUARDAR O 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.
- Mantenha fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE USAR O MEDICAMENTO

- Tome o comprimido ou cápsula inteiros, sem mastigar ou triturar, com um copo cheio de água.
- Tome o medicamento junto com das refeições. Isto é muito importante para diminuir a quantidade de fósforo que seu organismo irá absorver.
- Siga a quantidade estabelecida pelo seu médico.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- As principais reações que podem aparecer são diarréia, prisão de ventre, azia, gases, náuseas, vômitos, aumento ou diminuição da pressão, dor de cabeça, tosse.
- Se sentir algum destes sintomas, converse com seu médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. IMPORTÂNCIA DA DIETA RESTRITA

- Para manter os níveis adequados de fósforo no organismo é importante que você siga as orientações sobre os alimentos que deve evitar. Isso contribui para melhorar o efeito do medicamento.

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 a sua saúde.
- Caso utilize mais medicamentos, procure espaçar os horários, tomando 1 hora antes ou 3 horas depois do cloridrato de sevelamer.

6. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames laboratoriais garante uma correta avaliação sobre o que 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 ou amamentação, comunicaque-se imediatamente com seu médico.

8. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de dentidade;
  - exames de laboratório: dosagem sérica de fósforo, dosagem sérica de cálcio e dosagem sérica de paratohormônio (PTH).

9. EM CASO DE DÚVIDAS

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

10. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Termo de Consentimento Informado
Cloridrato de Sevelamer

Eu _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do cloridrato de sevelamer indicado para o tratamento da **hiperfosfatemia na insuficiência renal crônica**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso, também, minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios no tratamento da hiperfosfatemia:

- Redução nos níveis séricos de fósforo para menos de 6 mg/dl;
- Diminuição dos episódios de hipercalcemia;
- Redução do produto cálcio-fósforo;
- Redução da progressão das calcificações vasculares (aórticas e coronarianas);
- Controle do hiperparatireoidismo secundário;
- Controle da osteodistrofia renal.

Fui, também, claramente informado a respeito dos potenciais efeitos adversos, contra-indicações, riscos e advertências a respeito deste medicamento no tratamento da hiperfosfatemia:

- medicamento classificado na gestação como categoria C (significa que risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos medicamento;
- pode ser necessário realizar exames de sangue para acompanhar os efeitos do medicamento;
- os seguinte efeitos colaterais podem ocorrer: diarréia, vômitos, náuseas, gases, má digestão, azia, hipertensão, hipotensão, trombose, tosse, dor de cabeça, infecções, dor.
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses assim como do tipo de medicamento que fará parte do meu tratamento.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Hiperplasia Adrenal Congênita

Dexametasona, Prednisolona, Prednisona, Fludrocortisona, Espironolactona, Ciproterona, Flutamida

Portaria SAS/MS nº 849, de 31 de outubro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

Hiperplasia adrenal congênita (HAC) engloba um grupo de síndromes caracterizadas por defeitos hereditários em passos enzimáticos na biossíntese do cortisol. São desordens genéticas de transmissão autossômica recessiva. O decréscimo da produção de cortisol leva a um aumento do ACTH, estimulando a produção de esteróides adrenais. As manifestações clínicas refletem uma ou mais das seguintes condições: diminuição da síntese de cortisol; diminuição da síntese de aldosterona; síntese excessiva de precursores esteróides devido ao estímulo do ACTH, o que pode resultar em aumento dos hormônios androgênicos (com conseqüente virilização) e de desoxicorticosterona, um mineralocorticóide (com conseqüente desenvolvimento de hipertensão). O defeito enzimático mais comum, responsável por 90% dos casos, é a deficiência de CYP21A2 (ou 21-hidroxilase), responsável pela conversão de 17-hidroxiprogesterona em 11-desoxicortisol[1]. O segundo defeito mais comum, responsável por 5% a 8% dos casos de HAC[2], é a deficiência de CYP11B1. Esta deficiência resulta na diminuição da conversão de 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona para cortisol e corticosterona, respectivamente[1].

A incidência de HAC é estimada em 1:14.200 nascidos vivos[3], com estudos variando de acordo com o grupo étnico estudado de 1:28.000 até mesmo 1:100[3-8]. A incidência de carreadores heterozigóticos assintomática é de 1:60-80[4,6].

As síndromes clínicas decorrentes da deficiência de CYP21A2 relacionam-se à intensidade da deficiência enzimática e podem ser divididas em três grandes formas[1,9]:

- **forma virilizante simples:** recém-nascidos que apresentem somente sinais de excesso de androgênio. Crianças do sexo feminino afetadas apresentam pseudo-hermafroditismo; os fetos podem apresentar aumento do clitóris, fusão labial e formação de seio urogenital em decorrência de hiperandrogenismo intra-útero. Genitália externa completamente virilizada pode ocorrer. Meninos afetados têm o desenvolvimento sexual normal dependendo o diagnóstico neonatal de rastreamento. O crescimento linear está aumentado, porém ocorre fechamento precoce das epífises ósseas, com altura final diminuída[1,10,11]. Assim os indivíduos afetados são crianças altas que tornam-se adultos baixos;
- **forma perdedora de sal:** mais de 2/3 das crianças apresentam esta forma. Nestes pacientes, a secreção de aldosterona está diminuída, resultando em hipotensão, depleção de volume, hiponatremia, hipercalemia e aumento da atividade da renina plasmática. Tais achados são comumente aparentes já nas primeiras duas semanas de vida[1];
- **não-clássica ou de início tardio:** a maioria dos indivíduos é assintomática. Algumas crianças não apresentam virilização ou apresentam manifestações de androgenismo tardiamente. As meninas podem apresentar aumento clitoridiano, cresci-

Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa, Paulo D. Picon, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Tânia Weber Furlanetto
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

mento precoce de pêlos púbicos e acne; os meninos, aumento do pênis e dos músculos. Na adolescência, as meninas podem ter diminuição do desenvolvimento das glândulas mamárias. Em mulheres, as altas concentrações de androgênio e progesterona resultam em inibição da função hipotalâmica-pituitária-gonadal, causando ciclos menstruais anovulatórios ou amenorréia e hirsutismo, clinicamente indiferenciáveis da síndrome de ovários policísticos[12]. Meninos afetados não apresentam nenhuma manifestação ou, ocasionalmente, apresentam massa testicular[13]. A maioria destes homens é fértil, ocorrendo oligospermia e infertilidade em poucos.

As manifestações clínicas da deficiência de CYP11B1 são decorrentes do excesso de androgênios adrenais e da ação miniralocorticóide da 11-desoxicorticosterona. Em neonatos, os sinais de virilização podem manifestar-se por genitália ambígua em meninas e aumento do pênis em meninos. Na infância e adolescência, a manifestação pode ser puberdade precoce e acne em meninos e hirsutismo e irregularidades menstruais em meninas. A deficiência de CYP11B1 de início tardio assemelha-se à deficiência de CYP21A2[2,14]. Os efeitos mineralocorticóides, manifestados por hipertensão e hipocalemia, podem diferenciar a deficiência de CYP11B1 da CYP21A2, embora pacientes com deficiência de CYP11B1 possam ser normotensos[2,14-16].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

E25.0 Transtornos adrenogenitais congênitos associados a deficiência enzimática

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico da forma clássica em meninas é realizado precocemente pela presença de genitália ambígua. Em meninos, a época do diagnóstico depende do grau de deficiência mineralocorticóide. Os meninos com a forma perdedora de sal apresentam-se entre o sétimo de 14º dias de vida com vômitos, perda de peso, letargia, hiponatremia e hipercalemia. Os meninos que não são perdedores de sal se apresentam com puberdade precoce manifestada por pêlos pubianos e crescimento acelerado entre 2 e 4 anos de idade[17].

O diagnóstico da forma não-clássica deve ser considerado em meninas com sintomas e/ou sinais de hiperandrogenismo, ou seja, por distúrbios do desenvolvimento dos caracteres sexuais, alterações menstruais e outros. Pacientes masculinos apresentam como principais manifestações clínicas acne e infertilidade. O diagnóstico normalmente é realizado, entretanto, em pacientes assintomáticos que estão tendo sua família investigada.

3.2. Diagnóstico laboratorial

A anormalidade bioquímica característica em pacientes com deficiência de CYP21A2 é a alta concentração sérica de 17-hidroxiprogesterona. Indivíduos normais apresentam níveis de 17-hidroxiprogesterona, após a estimulação com ACTH, que não excedem 350 ng/dl, enquanto indivíduos afetados apresentam níveis normalmente acima de 1.500 ng/dl. Os portadores heterozigóticos do gene apresentam níveis intermediários (entre 100 e 1.000 ng/dl)[18]. Tal exame, entretanto, não distingue entre as formas virilizante simples e a perdedora de sal[19,20]. Tal diferenciação é realizada através da dosagem de eletrólitos, renina e aldosterona. Para definir o defeito metabólico, concentrações séricas de cortisol, desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol, 17-hidroxipregnenolona, deidroepiandroesterona e androstenediona devem ser avaliados antes e 60 minutos após ACTH[1]. Tal exame não deve, entretanto, ser realizado nas primeiras 24 horas de vida da criança, quando a incidência de resultados falso-positivo e falso-negativo é aumentada.

Em pacientes com a forma tardia, concentrações basais de 17-hidroxiprogesterona podem estar normais ou apenas levemente elevadas. Resposta ao ACTH está aumentada, com a maioria dos pacientes apresentando níveis acima de 1.500 ng/dl após a estimulação[1].

Pacientes com a forma perdedora de sal podem apresentar baixas concentrações de aldosterona e 11-desoxicorticosterona e aumento da renina plasmática. Deficiência mineralocorticóide pode levar a depleção de volume, hiponatremia e hipercalemia[1].

Em pacientes com deficiência de CYP11B1, altas concentrações séricas de 11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona e de andrógenos (deidroepiandrosterona, sulfato de deidroepiandrosterona, androstenediona e testosterona) são encontradas. Podem, também, ser observadas altas concentrações urinárias

de metabólitos da 11-desoxicortisol e da 11-desoxicorticosterona assim como de 17-hidroxicosticosteroide[2]. Pacientes com a forma não-clássica de deficiência de CYP11B1 podem não ter alterações laboratoriais no estado basal, expressando-as somente em testes de estimulação com ACTH[2].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

4.1. Critérios clínicos

- HAC das formas clássicas;
- HAC não-clássica em pacientes com sinais e sintomas de excesso de androgênios (puberdade precoce, hirsutismo, oligomenorréia, acne, infertilidade, aumento testicular)[1].

4.2. Exames subsidiários exigidos

- 17-hidroxiprogesterona sérica;
- teste de estimulação com ACTH em casos em que os níveis basais de 17-hidroxiprogesterona estiverem normais;
- renina, aldosterona e eletrólitos séricos para diagnóstico diferencial com a forma perdedora de sal.

5. COMITÊ TÉCNICO / CENTRO DE REFERÊNCIA

Sugere-se a criação, pelo Gestor Estadual, de Centros de Referência para o manejo destes pacientes, principalmente para os de genitália ambígua, casos em que muitas vezes são necessários cirurgia e acompanhamento psicológico para o paciente e sua família .

6. TRATAMENTO

O tratamento da HAC por deficiência de CYP21A2 baseia-se na reposição de corticosteróides em doses suficientes para reduzir o excesso de hormônio liberador de corticotropina (CRH), ACTH e hiperandroginemia. Em pacientes com a forma perdedora de sal, mineralocorticóide é utilizado para restaurar volemia, controlar a pressão arterial e concentrações dos eletrólitos. Tais objetivos podem ser difíceis de se alcançar sem que ocorra supertratamento, sendo comum até mesmo o desenvolvimento de síndrome de Cushing[1,17].

6.1. Tratamento da forma clássica

6.1.1. Tratamento em crianças

Glicocorticóide é usualmente administrado como prednisolona via oral. Como a terapia pode apresentar resultados sub-ótimos em termos de crescimento e fertilidade[11,21-23] e devido ao fato de que doses muito elevadas podem ser deletérias, esquemas alternativos são também usados. Dexametasona, utilizado à noite, suprime o ACTH até o dia seguinte, entretanto a mais longa duração e a maior potência aumentam o risco de supertratamento[24]. Dexametasona é o tratamento preferido em adolescentes que já tenham apresentando fechamento das epífises ósseas e em adultos jovens. Regimes de dose única diária de hidrocortisona ou de prednisona já foram relatados em crianças, mas sua eficácia é controversa[1,25]. O tratamento continua na vida adulta.

6.1.2. Tratamento em adultos

Homens com as formas virilizante simples ou com a não-clássica podem ser tratados, objetivando a melhora da fertilidade e a prevenção do desenvolvimento de tumores testiculares[26,27]. Nestes pacientes, a suplementação de corticosteróides deve ser utilizada durante situações de estresse, como em doenças agudas ou cirurgias. Em mulheres, o tratamento objetiva reduzir as concentrações séricas de precursores adrenais e androgênios para seus limites normais. Assim como nas crianças, raramente se alcança o objetivo sem o desenvolvimento de síndrome de Cushing[1].

6.1.3. Tratamento da deficiência mineralocorticóide

Reposição mineralocorticóide é comumente realizada com fludrocortisona[1], em dose ne-

cessária para corrigir concentrações séricas de sódio e potássio. Doses elevadas podem levar a hipertensão, hipocalemia e a prejuízo do crescimento[1]. Subdoses podem desencadear hipovolemia com conseqüente aumento crônico dos níveis de renina e angiotensina II; esta última pode estimular a esteroidogênese levando a síntese de mais androgênios[28]. Pode ser necessária, também, a suplementação com cloreto de sódio[1]. Alguns pacientes com a forma não-perdedora de sal apresentam níveis elevados de renina plasmática; nestes pacientes, o uso da fludrocortisona permite o uso de menores doses de corticosteróides[17].

6.2. Tratamento da forma não-clássica

6.2.1. Em homens

Homens com a forma não-clássica normalmente não requerem tratamento[17]. Ocasionalmente meninos com a forma não-clássica apresentam puberdade precoce e idade óssea adiantada. Nestes pacientes o uso de corticóides pode prevenir o fechamento precoce das epífises e a baixa estatura[17]. Raramente o uso de corticóides pode ser usado para suprimir o desenvolvimento de massa testicular[17].

6.2.2. Em mulheres

Corticóides, anticoncepcionais hormonais e antiandrogênios são utilizados isoladamente ou em associação. Anticoncepcionais hormonais são utilizados para evitar que os ovários tornem-se policísticos, escleróticos e secretores de androgênios[17]. Anti-androgênios são utilizados principalmente para controle da acne e do hirsutismo. Um ensaio clínico[29] testou o uso de terapia anti-androgênica (ciproterona) contra corticosteróides em pacientes com hirsutismo moderado a grave, secundário a hiperplasia adrenal congênita forma não-clássica, sem outros sinais maiores de virilização (como clitoromegalia ou hipertrofia muscular). Resposta adequada com regressão do hirsutismo foi observada em 54% dos pacientes alocados para o tratamento com ciproterona comparado com 26% dos pacientes alocados para tratamento com corticosteróides. Estudos comparando diferentes anti-androgênios têm demonstrado eficácia similar entre eles no tratamento do hirsutismo[30].

6.3. Fármacos e esquema de administração

6.3.1. Glicocorticóides

- Prednisolona: 4-5 mg/m^2/dia dividido em duas doses para crianças; e 5-7,5 mg ao dia dividido em duas doses para adultos;
- Prednisona: 5-7,5 mg ao dia dividido em duas doses[1];
- Dexametasona: 0,25-0,75 mg ao dia em dose única ou dividida[1,24].

6.3.2. Mineralocorticóides

- Fludrocortisona: 70 mg/m^2 por dia em crianças e 0,05-0,2 mg ao dia para adultos, por via oral, sendo ajustada a dose de acordo com eletrólitos séricos (ocasionalmente podem ser necessárias doses de até 0,4 mg ao dia)[1].

6.3.3. Anti-androgênios

- Espironolactona: 50-200 mg ao dia, por via oral[17,30];
- Ciproterona: 12,5-50 mg ao dia, por via oral, do 5º ao 25º dia do ciclo menstrual[27]. Deve ser utilizado conjuntamente com reposição estrogênica;
- Flutamida: 250 mg ao dia, por via oral[17,30].

6.4. Tempo de tratamento e critérios de interrupção de tratamento

- Pacientes com forma clássica devem ser tratados indefinidamente;
- Pacientes com formas não-clássicas que tenham tido indicação de tratamento devido a sintomas podem suspender o tratamento com a resolução dos sintomas, assim como mulheres afetadas após a idade fértil[1].

6.5. Benefícios Esperados com o Tratamento

- Crescimento: apesar de haver uma melhora no crescimento dos indivíduos afetados, ainda assim eles não atingem a estatura esperada. A altura média final, mesmo com o tratamento, é 1,37

desvios-padrão abaixo do esperado, e tão pior quanto mais tarde seja iniciado o tratamento. Crianças tratadas antes de 1 ano de idade apresentam uma altura final 1,11 desvio-padrão abaixo do esperado, enquanto aquelas que iniciaram o tratamento após o primeiro ano de vida ficam 1,61 desvios-padrão abaixo[23]. Também importante na definição da estatura do paciente é a dose de corticóide utilizada. Um estudo que avaliou duas doses de corticóides[30] demonstrou que existe uma correlação direta entre dose utilizada e níveis de 17-hidroxiprogesterona, e desta com a estatura;

- Mortalidade: apesar de o tratamento diminuir a mortalidade, esta, em crianças afetadas entre 1 e 4 anos, é três vezes maior se comparada com a registrada nas não-afetadas, comumente devido a insuficiência adrenal aguda relacionada a infecções[31]. Em adultos não há aumento de mortalidade.

7. MONITORIZAÇÃO

A resposta terapêutica é monitorizada através da medida sérica de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona ou testosterona, da análise da velocidade de crescimento e da maturação óssea[1]. A avaliação da idade óssea e a taxa de crescimento refletem o controle a longo prazo. Em crianças dá-se preferência para a monitorização através da dosagem de androstenediona e da análise da curva de crescimento. A dosagem de 17-hidroxiprogesterona deve ser realizada imediatamente antes da administração matinal de corticóide[1]. A concentração alvo de 17-hidroxiprogesterona é entre 500-1.000 ng/dl[18]. Tentativas de normalização dos níveis de 17-hidroxiprogesterona levam ao desenvolvimento de síndrome de Cushing e ao retardo de crescimento[18,31]. Concentrações dos androgênios devem estar dentro de valores normais para idade e sexo dos pacientes[1].

Estes pacientes apresentam risco aumentado de insuficiência adrenal aguda em situações de doenças agudas ou cirurgias maiores sendo necessário o aumento da dose de corticóide nestas situações[1]. Pacientes com as formas não-clássicas da doença não necessitam de incrementos das doses de corticóides durante períodos de estresse, exceto se houver supressão supra-renal secundário ao tratamento[1].

A reposição mineralocorticóide é monitorizada através de eletrólitos (sódio e potássio) que devem ser mantidos nos limites superiores da normalidade. Estas avaliações devem ocorrer a cada 3 meses no primeiro ano de vida e, após este período, a cada 4-12 meses[26].

8. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais benefícios e riscos deste tratamento que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev 2000;21:245-91.
2. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. Part 2. N Engl J Med 1987;316:1580-6.
3. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon ICT, et al. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988;81:866-74.
4. Lee HH, Kuo JM, Chao HT, Lee YJ, Chang JG, Tsai CH, et al. Carrier analysis and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency in Chinese. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:597-600.
5. Cutfield, WS, Webster, D. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New Zealand. J Pediatr 1995;126:118-21.
6. 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;55:413-20.
7. Ferenczi A, Garami M, Kiss E, Pék M, Sasvári-Székely M, Barta C, et al. Screening for mutations of 21-hydroxylase gene in Hungarian patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:2369-72.
8. 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;101:583-90.
9. New MI, Wilson RC. Steroid disorders in children: congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:12790-97.
10. Urban, MD, Lee, PA, Migeon, CJ. Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. N Engl J Med 1978;299:1392-6.
11. Mulaikal RM, Migeon CJ, Rock JA. Fertility rates in female patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 1987;316:178-82.

12. Chrousos, GP, Loriaux, DL, Mann, DL, Cutler, GB Jr. Late onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. An allelic variant of congenital virilizing adrenal hyperplasia. Ann Intern Med 1982;96:143-8.
13. Chrousos, GP, Loriaux, DL, Sherins, RJ, Cutler, GB, Jr. Unilateral testicular enlargement resulting from inapparent 21-hydroxylase deficiency. J Urol 1981;126:127-8.
14. Cathelineau, G, Brerault, JL, Fiet, J, Julien R, Dreux C, Canivet J. Adrenocortical 11-beta-hydroxylation defect in adult women with postmenarchial onset of symptoms. J Clin Endocrinol Metab 1980; 51:287-291.
15. Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. A study of 25 patients. J Clin Endocrinol Metab 1983;56:222-9.
16. Hochberg, Z, Benderly, A, Zadik, Z. Salt loss in congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency. Arch Dis Child 1984;59:1092-4.
17. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH Conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxilase deficiency. Ann Intern Med 2002;136:320-34.
18. New MI, Josso N. Disorders of Sexual Differentiation. In Bennett JC & Plum F. CECIL Textbook of Medicine. 20th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p 1284-93.
19. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Trucco M, Hoffman EP. Evidence for a heterozygote advantage in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:2097-01.
20. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. Part 1. N Engl J Med 1987;316:1519-24.
21. Klingensmith, GJ, Garcia, SC, Jones, HW, Migeon, CJ, Blizzard, RM. Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: Effects on height, sexual maturation, and fertility. J Pediatr 1977;90:996-1004.
22. Young MC, Hughes IA. Dexamethasone treatment for congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1990;65:312-4.
23. Eugster EA, Dimeglio LA,Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Hight outcome in congenital adrenal hyplerplasia caused by 21-hydroxilase deficiency: A meta-analysis. J Pediatr 2001;138:26-32.
24. Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1989;64:1554-8.
25. Linder, B, Feuillan, P, Chrousos, GP. Alternate day prednisone therapy in congenital adrenal hyperplasia: adrenal steroid suppression and normal growth. J Clin Endocrinol Metab 1989;69:191-5.
26. 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;87:4048-53.
27. Stikkelbroeck, NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CGJ, Noordam K, and Hermus, AR. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:5721-28.
28. Schaison G, Couzinet B, Gourmelen M, Elkik F, Bougneres P. Angiotensin and adrenal steroidogenesis: study of 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:1390-4.
29. Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay MC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:642-46.
30. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Coimparison of spironolactone, flutamide and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:89-94.
31. Silva IN, Kater CE, Cunha CF, Viana MB. Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1997;77:214-18.
32. Swerdlow AJ, Higgins CD, Brook CG, Dunger DB, Hindmarxh PC, Prince DA, Savage MO. Mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study. J Pediatr 1998;133:516-20.

Ficha Farmacoterapêutica

Hiperplasia Adrenal Congênita - Dexametasona, Prednisolona, Prednisona, Fludrocortisona, Ciproterona, Espironolactona, Flutamida

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Diagnóstico Clínico (coletar esta informação na SME; detalhamento do tratamento vide Diretriz Terapêutica):

FORMAS CLÁSSICAS

☐ **Forma virilizante simples** ➔ excesso de androgênio em recém-nascidos

☐ **Forma perdedora de sal** ➔ secreção de aldosterona diminuída

- Em crianças: tratamento recomendado com prednisolona oral, dexametasona e em alguns casos com hidrocortisona ou prednisona.
- Em homens: com formas virilizantes simples podem não necessitar de tratamento. Se houver deficiência mineralocorticóide, utiliza-se fludrocortisona.
- Em mulheres: se houver deficiência mineralocorticóide, utiliza-se fludrocortisona.

FORMA NÃO-CLÁSSICA

☐ **Não clássica ou de início tardio** ➔ manifestações de androgenismo manifestam-se na adolescência

- Em homens: nenhum tratamento é requerido
- Em mulheres: tratamento recomendado com corticóides, anticoncepcionais e antiandrogênicos (ciproterona, flutamida)

2.2. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

_____

2.3. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.4. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
- ☐ não
- ☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data							
17-hidroxiprogesterona ou							
Androstenediona ou							
Testosterona							

Obs.: É indicada análise da velocidade de crescimento e maturação óssea (para registro do desenvolvimento).

3.1. Apresentou valores inalterados?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao Centro de Referência

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações Adversas:

Dexametasona/Prednisona/Prednisolona/Fludrocortisona: 1) insônia, 2) nervosismo, 3) vertigens, 4) convulsão, 5) psicose, 6) dores de cabeça, 7) delírios, 8) alucinações, 9) euforia, 10) desorientação, 11) paranóias, 12) náuseas, 13) vômitos, 14) dores abdominais, 15) problemas de visão, 16) aumento da quantidade de pelos no corpo, 17) acne, 18) aumento de apetite, 19) ganho de peso, 20) edema, 21) hiperpigmentação da pele, 22) alteração do ciclo menstrual, 23) dores articulares, 24) sangramento nasal, 25) pressão alta, 26) fraqueza muscular, 27) fraturas

Ciproterona: 1) dor abdominal, 2) náuseas, 3) vômitos, 4) dor de cabeça, 5) tosse, 6) dificuldade para engolir, 7) tonturas, 8) coceiras, 9) fraqueza, 10) visão turva, 11) inabilidade para falar, 12) problemas de visão, 13) escurecimento da urina, 14) diminuição do apetite, 15) febre, 16) depressão, 17) boca seca, 18) agitação, 19) confusão, 20) irritabilidade, 21) produção de leite, 22) crescimento de mamas, 23) perda de cabelo

Espironolactona: 1) confusão, 2) nervosismo, 3) irregularidades dos batimentos cardíacos, 4) dificuldade de respirar, 5) diarréia, 6) dor abdominal, 7) náuseas, 8) vômitos, 9) dor de cabeça, 10) irregularidade no ciclo menstrual, 11) alteração da voz, 12) crescimento de pêlos em mulheres, 13) crescimento de mamas em homens

Flutamida: 1) náuseas, 2) vômitos, 3) alergias de pele, 4) formação de bolhas na pele, 5) sensibilidade à luz, 6) dores abdominais, 7) problemas de respiração

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

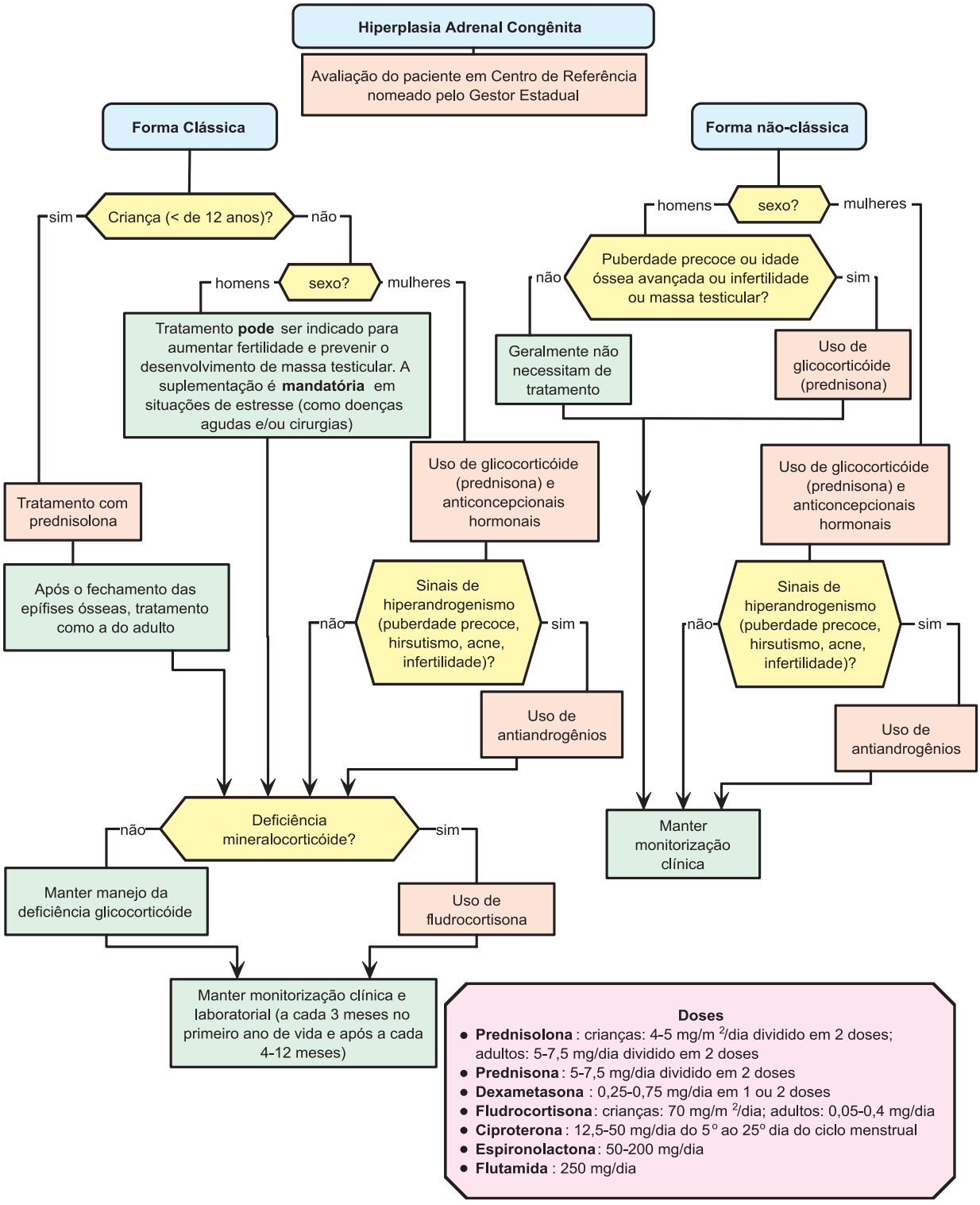
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

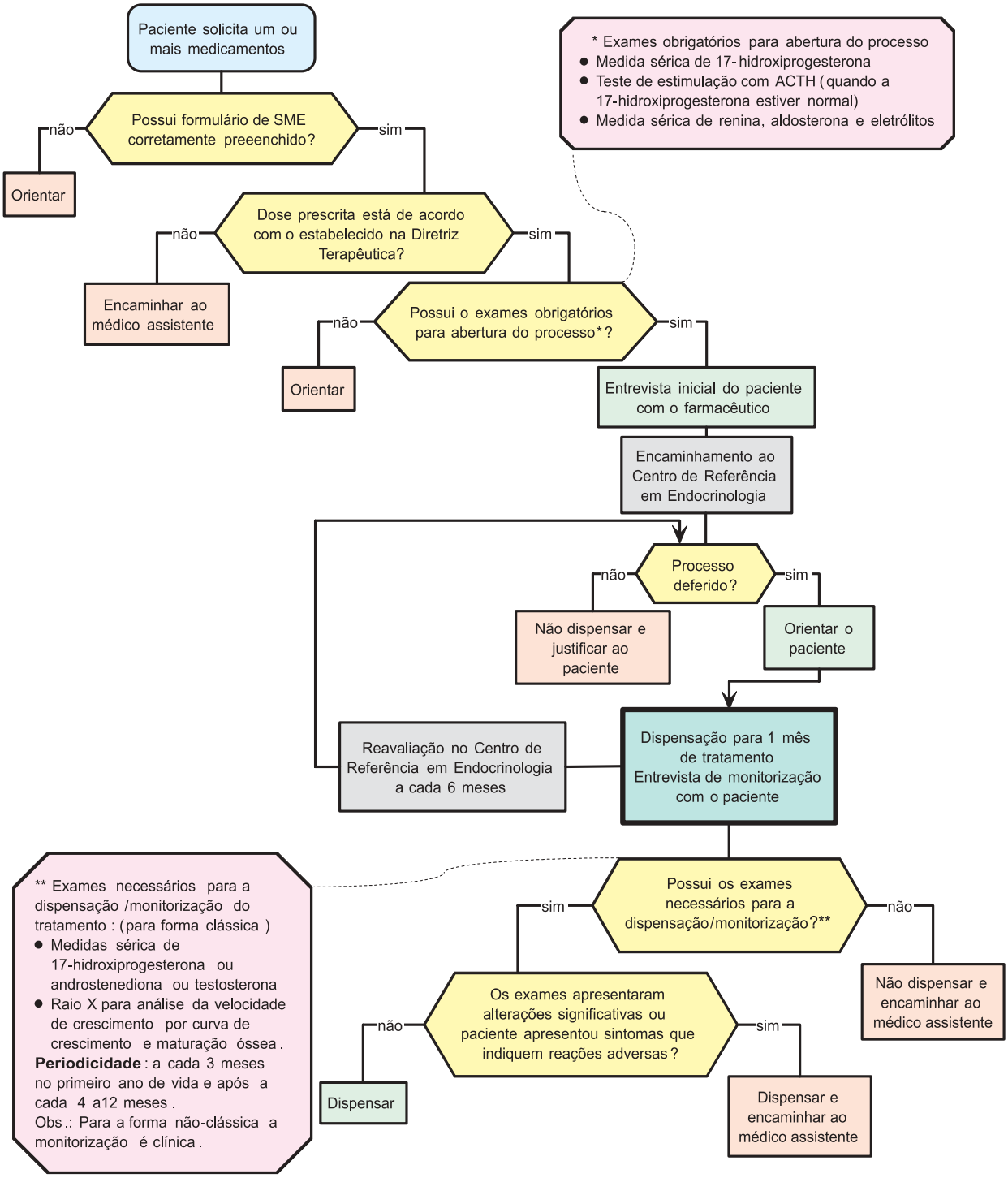
Fluxograma de Tratamento da Hiperplasia Adrenal Congênita

Dexametasona, Prednisolona, Prednisona, Fludrocortisona, Ciproterona, Espironolactona, Flutamida



Fluxograma de Dispensação de Dexametasona, Prednisolona, Prednisona, Fludrocortisona, Ciproterona, Espironolactona, Flutamida

Hiperplasia Adrenal Congênita



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Dexametasona** ☐ **Prednisolona** ☐ **Prednisona** ☐ **Fludrocortisona**
☐ **Espironolactona** ☐ **Ciproterona** ☐ **Flutamida**

ESTE É UM GUIA SOBRE OS MEDICAMENTOS 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 DA **HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA**, UMA DOENÇA QUE CAUSA O AUMENTO DA PRODUÇÃO DE HORMÔNIOS MASCULINOS.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde os medicamentos protegidos do calor e da umidade, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- É aconselhável que os medicamentos sejam tomados sempre no mesmo horário todo o dia, na quantidade prescrita por seu médico.
- ☐ **Dexametasona**, **prednisona**, **prednisolona**, **fludrocortisona:** tome com as refeições para diminuir a irritação gástrica. Se você toma o medicamento uma vez ao dia, em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não tome a dose dobrada.** Se você toma várias vezes ao dia, em caso de esquecimento, tome o quanto antes; caso contrário, dobre a dose no horário seguinte.
- ☐ **Espironolactona e ciproterona:** tome com ou após as refeições ou com leite. Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**
- ☐ **Flutamida:** tome com ou sem alimentos. Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- ☐ Para a **dexametasona, prednisolona, prednisona e fludrocortisona** podem aparecer náuseas, vômitos, aumento do apetite, ganho de peso, nervosismo, problemas para dormir, diabete melito, alteração no ciclo menstrual, aumento da pressão arterial, reações alérgicas de pele.
- ☐ Para a **espironolactona** podem aparecer náuseas, vômitos, nervosismo, confusão, dor de estômago, diarréia, dor de cabeça, irregularidades no ciclo menstrual, impotência.
- ☐ Para a **ciproterona** podem aparecer náuseas, vômitos, confusão, irritabilidade, agitação, tosse, dificuldade para engolir, boca seca, tontura, dor de cabeça, visão turva.
- ☐ Para a **flutamida** podem aparecer náuseas, vômitos, alergias de pele, diarréia, sensibilidade à luz.
- Se sentir algum desses sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique ao médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.



4. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Existe a possibilidade de uma fotossensibilidade durante o tratamento com a **espironolactona** e **ciproterona**; logo, em caso de exposição ao sol, é aconselhável o uso de protetores ou roupas adequadas.
- Em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.
- Não é recomendada a amamentação durante o tratamento com quaisquer destes medicamentos, pois pequenas doses podem passar para o leite, trazendo problemas para o feto. Converse com seu médico a respeito.
- Se você tiver que realizar alguma cirurgia durante o tratamento, informe ao médico.
- Para o tratamento com a espironolactona, é aconselhável que seja feito um controle dos níveis de potássio no sangue e um ajuste na dieta ao longo do tratamento, conforme orientação do seu médico.

5. PARA MULHERES EM TRATAMENTO COM FLUTAMIDA

- Para o tratamento com flutamida devem ser utilizados métodos anticoncepcionais seguros para evitar uma gestação, pois o medicamento pode causar problemas físicos e mentais para o bebê.

6. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Procure a orientação de um profissional da saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

7. REALIZAÇÃO DE EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização do 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 modificar o tratamento.

8. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica
  - Identidade
  - O farmacêutico irá lhe indicar alguns exames laboratoriais para serem encaminhados na próxima dispensação.

9. EM CASO DE DÚVIDAS

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

10. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Termo de Consentimento Informado

Dexametasona, Prednisolona, Prednisona, Fludrocortisona, Ciproterona, Espironolactona, Flutamida

Eu _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos **dexametasona, prednisolona, prednisona, fludrocortisona, espironolactona, ciproterona, flutamida** para o tratamento de hiperplasia adrenal congênita.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios no tratamento da hiperplasia adrenal congênita:

- melhora no crescimento dos indivíduos afetados;
- diminuição da virilização de meninas;
- melhora da fertilidade;
- diminuição da mortalidade.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:

- medicamentos classificadas na gestação como:
  - ***categoria B*** (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): **espironolactona**;
  - ***categoria C*** (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): **dexametasona, prednisona, prednisolona, fludrocortisona**;
  - ***categoria D*** (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): **flutamida e ciproterona**
- possibilidade de passar para o leite materno pequenas quantidades dos medicamentos **dexametasona**, **prednisolona**, **prednisona** e **fludrocortisona**, em mães que tomam doses altas, sendo contra-indicada a amamentação nestes casos; não há estudos que evidenciem e quantifiquem a passagem para o leite materno de **acetato de ciproterona** e **flutamida**. A **espironolactona** passa para o leite materno; em caso de amamentação, a relação de risco–benefício deve ser avaliada pelo médico.
- risco de ocorrência dos seguintes efeitos colaterais:
  - **Dexametasona**, **prednisona**, **prednisolona**, **fludrocortisona:** úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, hepatite, insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, desorientação, paranóia, infecções oftálmicas, catarata, aumento da pressão ocular (glaucoma), aumento da quantidade de pêlos no corpo, espinhas, atrofia de pele, hiperpigmentação da pele, síndrome de Cushing, aumento do apetite, ganho de peso, diabete melito, inchaço, supressão adrenal, retardo do crescimento, retenção de líquidos, irregularidades do ciclo menstrual, arritmias cardíacas, pressão alta, aumento do tamanho do coração, dores articulares, sangramentos nasais, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade.

- **Espironolactona:** confusão, irregularidades dos batimentos cardíacos, nervosismo, respiração curta ou dificuldade de respirar, cansaço e fraqueza incomum, náuseas, vômitos, dor de estômago, diarréia, dor de cabeça, irregularidades do ciclo menstrual, impotência, crescimento de pêlos em mulheres, alterações de voz em mulheres, crescimentos de mamas em homens (com uso prolongado);
- **Ciproterona:** reações alérgicas, tosse, dificuldade para engolir, tonturas, coceiras, anemia, cansaço, visão turva, dor de cabeça, inabilidade para falar, cegueira, cirrose, dor abdominal, urina escura, diminuição do apetite, febre, náusea, vômitos, depressão, diabete melito, boca seca, agitação, confusão, irritabilidade, infarto do miocárdio, pancretite, embolia pulmonar, problemas renais, taquicardia, trombose, visão anormal, produção de leite e crescimento de mamas, perda de cabelo.
- **Flutamida:** problemas no fígado, anemia, problemas pulmonares, sensibilidade à luz, úlceras, formação de bolhas na pele, diarréia, náuseas, vômitos, alergias de pele;

- possibilidade de facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas com dexametasona, prednisona, prednisolona, fludrocortisona;
- possibilidade de modificar o efeito de outros medicamentos de uso concomitante ou ter seu efeito modificado por eles;
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;
- possibilidade de haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento;

Estou ciente que posso suspender este tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique em qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

☐ hidrocortisona
☐ dexametasona
☐ prednisona
☐ fludrocortisona
☐ espironolactona
☐ ciproterona
☐ flutamida

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP	Telefone
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP	Telefone
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Hipotireoidismo Congênito

Levotiroxina Sódica

Portaria SAS/MS nº 848, de 31 de outubro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo congênito ocorre quando a glândula tireóide do recém-nascido (RN) não é capaz de produzir quantidades adequadas de hormônios tireoidiano, o que resulta numa redução generalizada dos processos metabólicos[1]. Sua incidência é de 1:4000 nascidos vivos.

A doença é classificada em:

- Primária – quando a falha ocorre na glândula tireóide;
- Secundária – quando ocorre deficiência do TSH hipofisário;
- Terciária – quando ocorrem deficiência do TRH hipotalâmico, e resistência periférica à ação dos hormônios tireóideos[1,2].

Em regiões onde a deficiência de iodo não é endêmica, o hipotireoidismo congênito é mais freqüentemente causado pela glândula tireóide ausente ou ectópicahipotireoidismo primário), de etiologia esporádica. Mais raramente, em cerca de 15% dos casos, é uma doença herdada recessivamente, levando a uma falha na biossíntese do hormônio tireoidiano[1].

Em crianças não submetidas à triagem neonatal – como a realizada pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal desenvolvido pelo Ministério da Saúde em parceria com as Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e dos Municípios (Portaria GM/MS n° 822, de 06 de junho de 2001), e, conseqüentemente, não tratadas precocemente, o crescimento e o desenvolvimento mental ficam seriamente comprometidos[2,3].

As manifestações clínicas do hipotireoidismo congênito são: hipotonia muscular, dificuldades respiratórias, cianose, icterícia prolongada, constipação, bradicardia, anemia, sonolência excessiva, *livedo reticularis*, choro rouco, hérnia umbilical, alargamento de fontanelas, mixedema, sopro cardíaco, macroglossia, dificuldade na alimentação com deficiente crescimento pôndero-estatural, atraso na dentição, retardo na maturação óssea, pele seca e sem elasticidade, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor e retardo mental[2].

As crianças com diagnóstico precoce feito pela triagem neonatal podem não apresentar qualquer sintomatologia clínica, desde que a terapia de reposição hormonal seja iniciada precocemente[4], embora alguns estudos tenham evidenciado retardo mental com redução de quociente de inteligência de 6,3 (IC 95% 4,7-7,8) mesmo em pacientes tratados[5]. O prognóstico depende, principalmente, da gravidade do hipotireoidismo ao nascimento. Pacientes com agenesia da glândula também apresentam mau prognóstico[4].

Hipotireoidismo transitório pode ocorrer em 10% das crianças, ou em cerca de 2,5: 100.000 dos RN. Isto pode ocorrer devido ao tratamento das mães durante a gravidez com iodetos, drogas antitireoidianas ou iodo radioativo[1].

A levotiroxina sódica é o sal sódico do isômero sintético da tiroxina (T4), sendo que



Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa, Paulo D. Picon, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultora: Paula Vargas
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

sua utilização para reposição hormonal produz a normalização do estado metabólico que se encontra deficiente no hipotireoidismo. No meio intracelular, T4 é convertido em T3, disponibiliza-se assim ambos os hormônios tireoidianos, mesmo que administrado somente um deles[4,6].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- E03.0 Hipotireoidismo congênito com bócio difuso
- E03.1 Hipotireoidismo congênito sem bócio

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Clínico

O momento ideal para o diagnóstico do hipotireoidismo congênito é o período neonatal, pois a partir de quatro semanas de vida, a deficiência de hormônios tireóideos já pode causar lesão neurológica. Portanto, é fundamental que os recém-nascidos sejam submetidos à triagem neonatal[7,8] – como a desenvolvida pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal.

As manifestações clínicas citadas devem ter o diagnóstico pesquisado laboratorialmente.

3.2. Laboratorial

Triagem neonatal é realizada, conforme Portaria GM/MS n° 822, de 06 de junho de 2001, por meio de:

- Medida do hormônio estimulante da tireóide (TSH) em amostras de sangue colhidas em papel filtro (teste do pezinho), seguida de medida da tiroxina (T4) em amostra de soro quando o TSH é superior a 20mUI/l em radioimunoensaio ou superior a 15mUI/l em ensaios imunométricos. Os níveis de TSH de crianças não afetadas podem ser mais altos durante as primeiras 24 horas (podendo gerar diagnósticos falso-positivos) devido ao estresse do parto, mas, geralmente, normalizam ao redor de 2 a 3 dias.
- Alternativamente, pode ser realizada medida de T4 em amostra de papel filtro (que deverá apresentar valor superior a 6 Ug/dl), seguida de medida de TSH quando o T4 é inferior ao percentil 10.

Após os resultados positivos iniciais no Programa de Triagem Neonatal, deve sempre ser realizada a dosagem de T4 (total e livre) e TSH em amostra de sangue venoso, obtida o mais cedo possível, para que haja confirmação diagnóstica[8]. Agindo desta forma, a média de detecção dos casos suspeitos é de aproximadamente 90%. Os 10% dos casos restantes são menos severamente afetados e não se tornam detectáveis por TSH até a idade de 2 a 6 semanas.

Para que seja determinada a etiologia do processo, que na maioria das vezes (85%) tem origem na própria glândula tireóide, é indicada a realização de exames de ultra-sonografia da tireóide ou cintilografia com captação tireóidea de iodo radioativo[1,6]. Quando a espera para a realização destes exames vier a retardar o início da terapia de reposição hormonal, os mesmos devem ser feitos somente após os dois anos de vida da criança, quando se pode suspender a medicação para sua realização. Nos casos mais raros de etiologia secundária ou terciária, indicam-se também os testes laboratoriais com estímulo de TRH[8].

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Apresentar o diagnóstico de hipotireoidismo congênito confirmado por exames laboratoriais (TSH e T4 total ou T4 livre).

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Apresentar valores baixos de TBG (*Thyroxine Binding Globulin*), o que significa um resultado falso-positivo de hipotireoidismo, uma vez que a redução da proteína carreadora de T4 (TBG) leva a dosagens baixas de T4 total no soro; nestes casos o diagnóstico deve ser obrigatoriamente confirmado por T4 livre[2].

6. CENTRO DE REFERÊNCIA

Conforme já definido na Portaria GM/MS n° 822, de 06 de junho de 2001, Serviços de Referência em Triagem Neonatal/Acompanhamento e Tratamento de Doenças Congênitas Tipo I, II ou III – onde se inclui o hipotireoidismo congênito – são os responsáveis pela realização da triagem dos pacientes assim como seu tratamento e acompanhamento.

7. TRATAMENTO

7.1. Fármaco

Levotiroxina sódica: comprimidos de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175, 200 e 300µg.

7.2. Esquema de administração

A dose da levotiroxina varia de acordo com a idade do paciente e seu peso corporal, as crianças mais jovens necessitam de doses superiores às crianças maiores e aos adultos. Inicia-se com doses de 10-15 µg/kg/dia, para o RN a termo, sendo a dose recalculada conforme o ganho ponderal da criança e os níveis de T4 e TSH observados nos controles laboratoriais subseqüentes (ver Monitorização). A dose inicialmente elevada objetiva levar os níveis de tiroxina para a faixa superior da normalidade em 1-2 semanas[4,8].

A meia-vida da levotiroxina é de 7 dias, sendo então administrada somente uma vez ao dia. Apresenta boa absorção por via oral, havendo raramente a necessidade de sua utilização por via parenteral (neste caso, utilizam-se 75% a 80% da dose preconizada por via oral)[1,4].

Tabela I - Doses de Reposição de Levotiroxina[2]

Idade	Dose (µg/kg/dia)
0 - 28 dias	10 – 15
1 - 6 meses	8 – 10
7 - 11 meses	6 – 8
1 - 5 anos	5 – 6
6 - 10 anos	3 – 4
11 - 20 anos	2 - 3
Adultos	1 - 2

7.3. Tempo de tratamento – critérios de interrupção

O tratamento preconizado deverá ser mantido por toda a vida, exceto para os casos de hipotireoidismo congênito transitório, nos quais o tratamento é realizado até a idade de 48 meses.

7.4. Benefícios esperados com o tratamento

Pacientes submetidos a programas de triagem neonatal, com diagnóstico e tratamento precoces apresentam prevenção total da deficiência mental e demais danos provocados pela doença.

Crianças com diagnóstico e tratamento tardios (> 30 dias de vida) apresentam:

- melhora do desenvolvimento neuropsicomotor. Na ausência de tratamento precoce, 40% dos indivíduos afetados têm QI abaixo de 70 e 19% dos indivíduos afetados tem QI abaixo de 55. A média geral do QI é cerca de 80. Com tratamento, muito do prejuízo intelectual é recuperado, mas nunca é restabelecido em níveis normais. É possível que, em algumas crianças, a falha no desenvolvimento intelectual possa não ser recuperada com tratamento pós-natal[2,5];
- recuperação do ritmo de ganho pôndero-estatural;
- normalização dos parâmetros metabólicos alterados, como a normalização da freqüência cardíaca, dos hábitos intestinais, dos hábitos de sono, da temperatura e umidade da pele.

8. MONITORIZAÇÃO

As visitas de acompanhamento devem incluir avaliação hormonal, de crescimento e puberdade e testes psicométricos, cujos resultados devem estar dentro da variação normal. Tanto o desenvolvimento físico como o neuro-psicomotor também orientam o manuseio das doses de reposição hormonal[6,8].

As reações adversas ao medicamento estão, em geral, associadas à própria ação do hormônio tireoidiano, por superdosagem ou subdosagem terapêuticas, sendo que a análise clínica

criteriosa do paciente trará a suspeita de uma destas condições. Na superdosagem, observam-se sinais e sintomas de hipertireoidismo: taquicardia, diarréia, vômitos, tremores, sudorese, febre, alterações no apetite, irritabilidade, insônia e balanço pôndero-estatural negativo. Doses subterapêuticas trarão quadro clínico de hipotireoidismo[4].

O tratamento é monitorizado laboratorialmente por meio da determinação das concentrações plasmáticas de T4 total ou T4 livre, além de TSH. Tais exames devem ser realizados:

- na segunda e quarta semanas de tratamento;
- a cada 1-2 meses até o primeiro ano;
- a cada 2-3 meses entre primeiro e terceiro anos;
- a cada 3-12 meses após esse período;
- duas semanas após cada ajuste de dose[9].

Como já mencionado, o RN a termo deve ser tratado com 10-15 µg/kg/dia de L-tiroxina . Esta dose será aumentada após 2 semanas, se o nível de T4 de repetição for inferior a 9 mg/dl. O T4 é então mantido entre 10 e 16mg/dl durante o primeiro ano de vida. Em torno de 80% a 90% dos pacientes apresentam TSH normal em 4 semanas. O nível de TSH é mantido abaixo de 5 mU/l (1).

Crianças cujas mães foram tratadas durante a gravidez com drogas antitireoidianas ou iodetos (hipotireoidismo transitório) são monitoradas até que os níveis de T4 e TSH tenham normalizado[2,6].

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e benefícios da terapia preconizada neste Protocolo, que deverá ser formalizada por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenspan FS. The thyroid gland. In: Greenspan and Strewler's Basic & Clin Endocrinol, 5th ed., Appleton and Lange (editors), 1997.
2. Dussault JH & Fisher DA. Hypothyroidism in infants and children. In: Werner and Ingbar's The Thyroid, 6th ed. Braverman LE, Utiger, RD (editors) Lippincott, 1991.
3. Dussault, JH. Neonatal screening for congenital hypothyroidism. Clin Lab Med. 1993 Sep;13:645-52.
4. Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Murad F. As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 10ª ed. 2001, McGraw & Hill Company.
5. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. Pediatr Res 1996 Mar;39:561-6.
6. Fisher DA. Clinical review 19: Management of congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72:523-9
7. Hackshaw AK, Wald NJ.Screening for Congenital Hypothyroidism. J Med Screen 2000; 7:212
8. Newborn Screening Fact Sheets. Consensus of the American Academy of Pediatrics. In: Pediatrics 1996,1998; 473 -93.
9. American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: Recomended Guidelines. Pediatrics 1993;91:1203.

Ficha Farmacoterapêutica
Hipotireoidismo Congênito - Levotiroxina Sódica

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. A mãe do recém-nascido pode ter sido exposta durante a gestação a iodetos, fármacos antitireiodianos ou iodo radioativo?

☐ não
☐ sim ➔ possibilidade de hipotireoidismo congênito transitório. Tratamento deve ser realizado até os 4 anos de idade.

2.2. Recém-nascido faz uso de algum medicamento? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data												
Idade												
Peso												

Exame	1° mês		2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês
Data							
Dosagem de TSH							
Dosagem de T4							

Exame	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
Dosagem de TSH						
Dosagem de T4						

Obs: Após primeiro ano de tratamento, deve ser feita planilha com diferente periodicidade (ver fluxograma de dispensação).

3.1. Apresentou alguma doença do decorrer do tratamento? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Data	Doenças apresentadas

3.2. Começou a fazer uso de algum medicamento? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Data	Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de uso

3.3.Apresentou reações alérgicas a algum medicamento? ☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3.4. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
✓ não ➔ Dispensar
✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao Serviço de Referência. Quais?

Reações adversas:

Sintomas de hipertireiodismo:

1) alteração do apetite, 2) diarréia, 3) irregularidades dos batimentos cardíacos, 4) febre, 5) tremores, 6)dor de cabeça, 7) irritabilidade, 8) nervosismo, 9) dor nas pernas, 10) ansiedade, 11) sensibilidade ao calor, 12) respiração curta, 13) sudorese, 14) problemas no sono, 15) vômitos, 16) perda de peso

Sintomas de hipotireidismo:

17) alterações do ciclo menstrual, 18) frio, 19) constipação, 20) dor de cabeça, 21) dor muscular, 22)sono, 23) cansaço, 24) fraqueza, 25) ganho de peso, 26) pele seca, 27) outros



Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.5. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

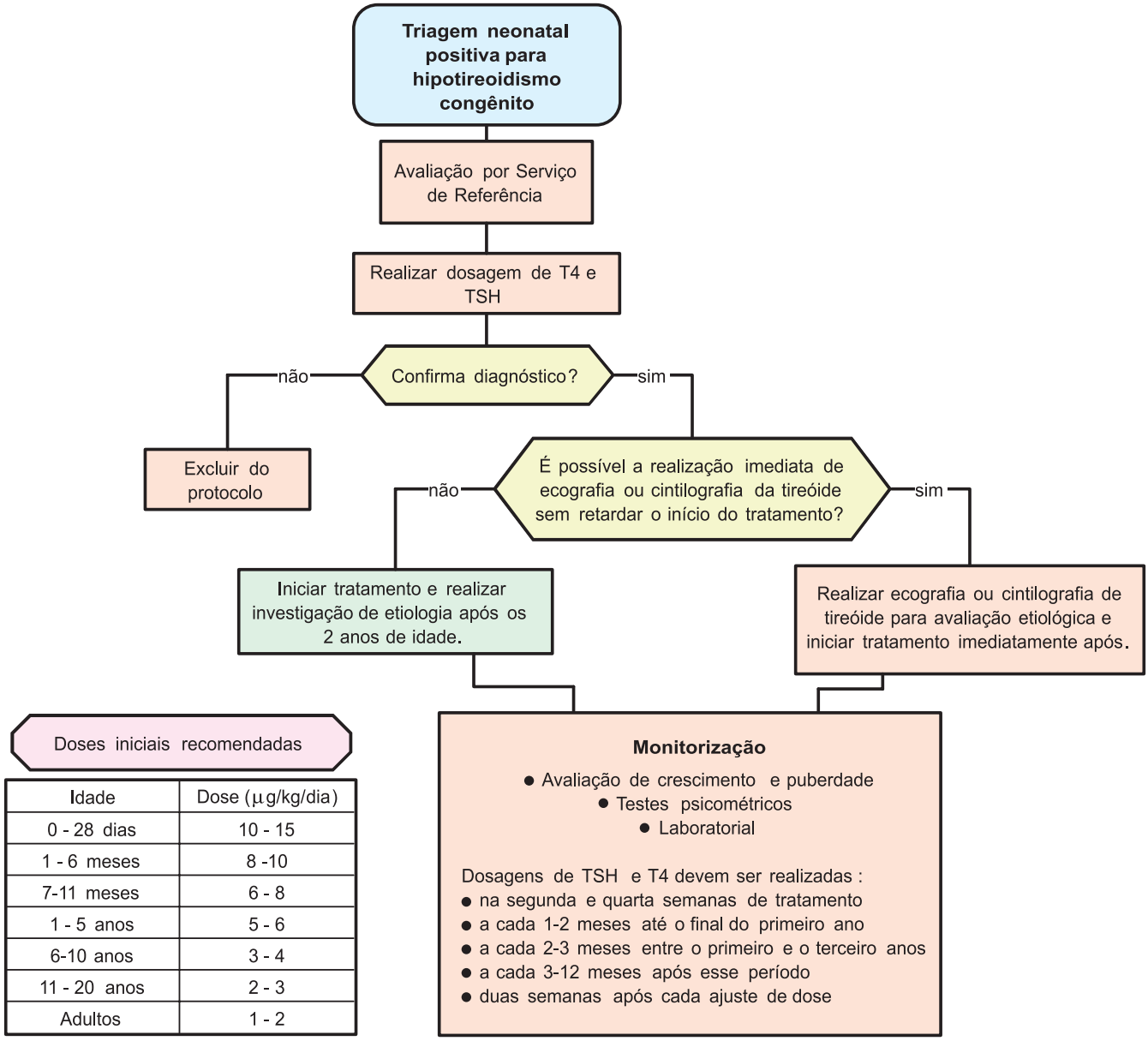
Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome genérico/ comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

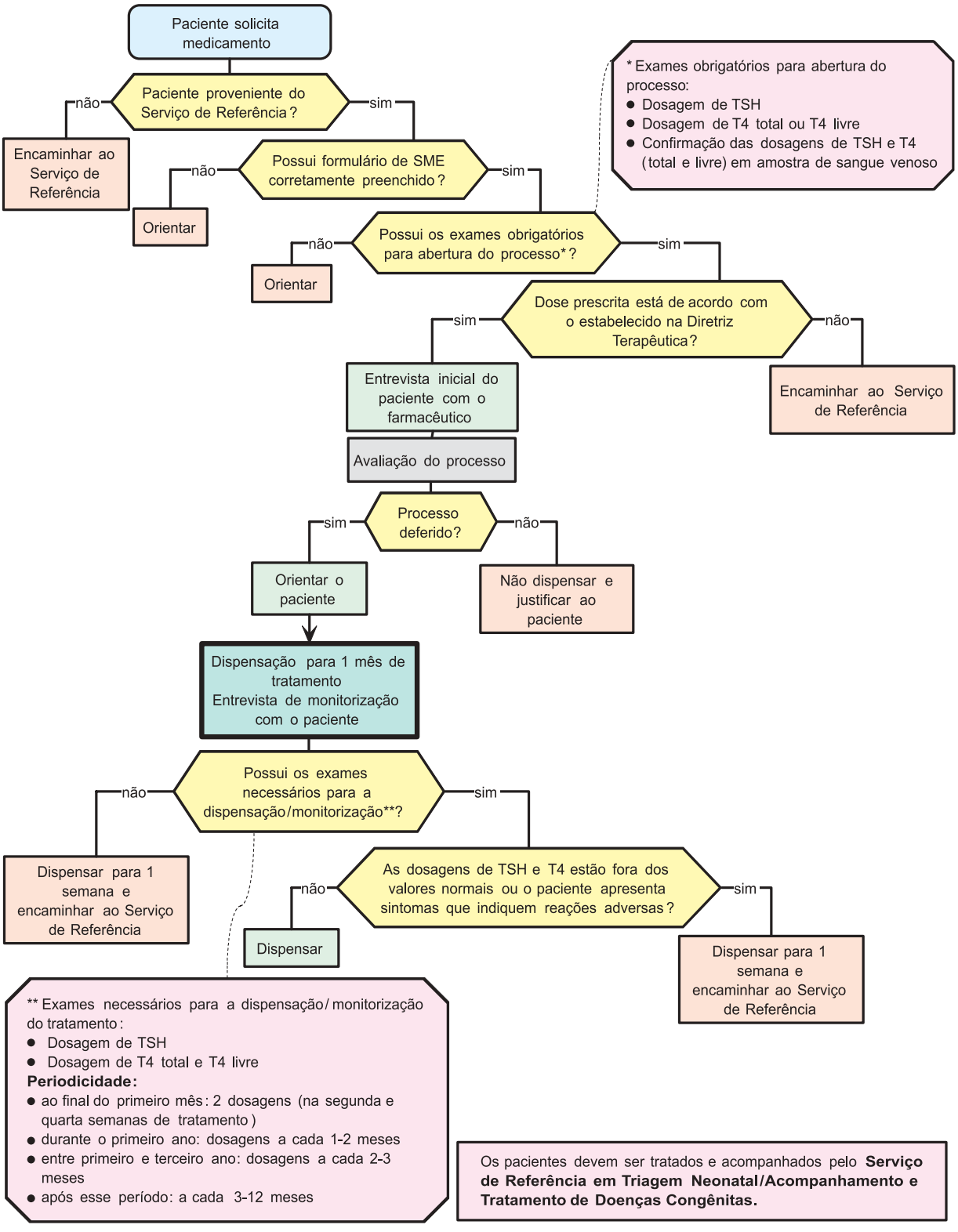
Fluxograma de Tratamento de Hipotireoidismo Congênito
Levotiroxina Sódica



Doses iniciais recomendadas

Idade	Dose (µg/kg/dia)
0 - 28 dias	10 - 15
1 - 6 meses	8 -10
7-11 meses	6 - 8
1 - 5 anos	5 - 6
6-10 anos	3 - 4
11 - 20 anos	2 - 3
Adultos	1 - 2

Fluxograma de Dispensação de Levotiroxina Sódica
Hipotireoidismo Congênito



Guia de Orientação ao Paciente
Levotiroxina Sódica

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO,** UMA DOENÇA QUE, SE TRATADA CORRETAMENTE, EVITA SÉRIAS COMPLICAÇÕES DE SAÚDE.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o frasco protegido do calor, ou seja, evitar lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve o medicamento na embalagem original.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome o comprimido de estômago vazio, de preferência pela manhã.
- Procure tomar o medicamento na mesma hora do dia.
- Observe a quantidade exata de comprimidos prescritas pelo médico.
- Para crianças muito pequenas ou com dificuldade para engolir o comprimido, pode-se triturá-lo e dissolvê-lo em pequena quantidade de água e até mesmo misturá-lo em pequenas quantidades de alimentos.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima tomada, aguarde e tome somente a quantidade do próximo horário. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Este medicamento, se tomado em maiores ou menores quantidades do que as necessárias, pode causar algumas reações desagradáveis.
- As principais reações com doses acima das necessidades do organismo são alteração do apetite, diarréia, irregularidades dos batimentos cardíacos, febre, tremores, dor de cabeça, irritabilidade, nervosismo, dor nas pernas, ansiedade, sensibilidade ao calor, respiração curta, aumento de suor, problemas no sono, vômitos, perda de peso.
- As principais reações com doses abaixo das necessidades do organismo são cansaço, sonolência, alteração do ciclo menstrual, dor de cabeça, fraqueza, ganho de peso, pele seca, dores musculares.
- É possível também o aparecimento de reações alérgicas ao medicamento (como coceiras, vermelhidão, inchaço).
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento e nem altere a quantidade utilizada sem consultar o médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com o médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado pelo paciente e/ou responsável e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Este medicamento possui várias interações com 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.



5. 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.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES:

- Não indique ou forneça este medicamento para qualquer outra pessoa. Seu uso deste medicamento deve ser acompanhado por um médico.
- Se alguma cirurgia tiver que ser realizada durante o tratamento com a levotiroxina sódica comunique ao médico. Podem ser necessários a suspensão temporária do tratamento ou o ajuste de dose do medicamento.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:

- receita médica;
- documento de identidade;
- exames de laboratório: ***dosagens de TSH e T4 total ou livre.*** A freqüência da realização e da apresentação dos exames varia conforme o tempo de tratamento. Consulte o farmacêutico do SUS para saber quando será necessária a apresentação destes exames.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

- 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.

Termo de Consentimento Informado
Levotiroxina Sódica

Eu _____(nome do(a) responsável legal pelo paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e relacionados ao uso do medicamento **levotiroxina sódica** para o tratamento do **hipotireoidismo congênito**, doença que _____ (nome do paciente), pelo qual sou o responsável legal, apresenta.

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

Expresso, também, minha concordância com o referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento levotiroxina sódica pode trazer os seguintes benefícios:

- prevenção da deficiência mental e demais danos provocados pela doença, quando utilizado precocemente (menos de 30 dias de vida);
- melhora do desenvolvimento neuropsicomotor;
- recuperação do ritmo de crescimento;
- normalização dos parâmetros metabólicos alterados, como a normalização da freqüência cardíaca, hábitos intestinais, hábitos de sono, temperatura e umidade da pele.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamento classificado na gestação como fator de risco A (estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto);
- contra-indicação em casos de hipersensibilidade (alergia) aos medicamentos;
- ajustes da dosagem do medicamento baseados em exames de sangue podem ser necessários;
- possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais, sendo estes diretamente relacionados com a dosagem, para mais ou para menos, do medicamento: dosagens inferiores às necessárias podem não corrigir o hipotireoidismo e os sintomas persistirem; dosagens superiores podem levar a hipertireoidismo, com alteração do apetite, diarréia, irregularidades dos batimentos cardíacos, febre, tremores, dor de cabeça, irritabilidade, dor nas pernas, ansiedade, sensibilidade ao calor, respiração curta, sudorese, problemas no sono, vômitos e perda de peso;
- efeitos não relacionados à dose são reações alérgicas e pseudotumor cerebral (manifesto por dor de cabeça).

Estou ciente de que posso decidir pela suspensão do tratamento a qualquer momento, sem que este fato impliquem em qualquer forma de constrangimento entre mim e o médico, que se dispõe a continuar o tratamento em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta minha e do médico.



Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Neutropenia: Tratamento com Estimuladores de Colônias das Células Progenitoras da Medula Óssea

Filagrastima, Lenograstima, Molgramostima

Portaria SAS/MS nº 862, de 04 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

Os fatores de crescimento da linhagem mielóide (G-CSF- filgrastima/lenograstima e o GM-CSF-molgramostima) fazem parte da família de citocinas (ou citoquinas) reguladoras da proliferação, diferenciação e ativação funcional das células hematopoéticas mielóides. A filgrastima é uma glicoproteína produzida por técnica de DNA recombinante pela *E.coli*. Já a lenograstima é produzida por células derivadas de ovário de hamster. Ambas estimulam a proliferação de células progenitoras engajadas para a linhagem neutrofílica e ativam funções fagocíticas e citotóxicas de neutrófilos maduros. A molgramostima, em virtude de um número maior de efeitos adversos, é pouco usada atualmente.

A despeito do efeito benéfico do G-CSF em desfechos relevantes, como aumento do número de neutrófilos e redução do tempo de neutropenia, do número de infecções e de internações hospitalares, não há diminuição de mortalidade, mesmo quando utilizado no contexto clínico de sua mais prevalente utilização: pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia para neoplasias não-mielóides.

Neste protocolo de tratamento serão consideradas como critério de inclusão as situações clínicas em que, apesar de não haver redução da mortalidade, o uso do G-CSF está consagrado na literatura com base em desfechos intermediários, mas relevantes.[1,2]

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- D70 Neutropenia
- Z 94.8 Transplante de Medula Óssea
- D 70 associado a Z 94.8
- D 70 associado a Z 51.1 (Quimioterapia do câncer)
- D 70 associado a B 24 (SIDA)
- D 61 Anemia aplástica
- D 70 grave associado à Mielodisplasia D 46.0 , D 46.1 , D 46.2 , D 46.7

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos todos os pacientes que se apresentarem pelo menos uma das situações clínicas abaixo:

a) mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea (uso hospitalar e ambulatorial) - indicação liberada pelo FDA para adultos e crianças. O uso de G-CSF mobiliza grande quantidade de células progenitoras hematopoéticas para o sangue periférico, possibilitando sua coleta para uso posterior em transplante autólogo e alogênico;

b) neutropenia associada ao transplante de medula óssea (uso hospitalar) – indicação liberada pelo FDA para adultos e crianças. O G-CSF é utilizado para encurtar o período de neutropenia após o condicionamento (quimioterapia ou radioterapia



Equipe Técnica: Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Henrique Neves da Silva Bittencourt
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

associado a quimioterapia)[3,4]. O G-CSF também pode ser útil nos pacientes com falha ou retardo da "pega do transplante"[5]. Critério de entrada: número total de neutrófilos igual ou inferior a 500/mm^3 21 dias após o transplante;

c) neutropenia induzida por quimioterapia (uso hospitalar) – indicação liberada para adultos e crianças. O G-CSF é utilizado para diminuir a incidência de neutropenia febril em pacientes que estão recebendo quimioterapia mielossupressiva anticâncer. Também é utilizado para reduzir o tempo de recuperação neutrocitária e a duração da febre após a indução ou consolidação da quimioterapia de leucemia mielóide aguda[6,7]. Critério de entrada: quimioterapia para qualquer tipo de neoplasia com mielotoxicidade grave caracterizada por previsão, de um período mínimo de 10-14 dias, de neutropenia abaixo de 500/mm^3. Deve-se iniciar tratamento após a quimioterapia e quando os neutrófilos estiverem abaixo de 500/mm^3;
d) neutropenia crônica grave (uso ambulatorial)– indicação liberada para adultos e crianças. O G-CSF é utilizado para pacientes com neutropenia congênita, neutropenia cíclica ou idiopática[8]. Filgrastima em doses baixas (menos de 5 µg/kg a cada 2 a 7 dias)[9]. Critério de entrada: número total de neutrófilos igual ou inferior a 500/mm^3;
e) SIDA com neutropenia (uso ambulatorial): o risco de infecção bacteriana é bem mais elevado quando o paciente está neutropênico. O G-CSF reduz a incidência de infecções bacterianas graves nestes pacientes. Houve, também, diminuição nos dias de hospitalização. É possível que os pacientes com contagem de CD4 inferior a 50 sobrevivam por um tempo significativamente mais longo quando tratados com G-CSF[10]. Recomenda-se manter contagem entre 2.000 e 10.000 neutrófilos[11]. Critério de entrada: paciente portador de SIDA que apresentar contagem de neutrófilos abaixo de 1.000/ mm^3;
f) anemia aplásica grave em terapia com tripla imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar) (ciclosporina, corticóide, e imunoglobina antitimocítico ou antilinfocítico) – indicação liberada para adultos e crianças para pacientes com contagem de neutrófilos abaixo de 200/mm^3. Tratamento recomendado somente nos primeiros 90 dias de imunossupressão[12];
g) mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição (uso ambulatorial) – indicação liberada para adultos com anemia refratária com ou sem "sideroblastos em anel" com contagem de neutrófilos abaixo de 500/mm^3 e infecções de repetição necessitando hospitalizações[5].

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos pacientes:

- portadores de hipersensibilidade à filgrastima/ lenograstima ou a proteínas derivadas de *Escherichia coli*;
- gestantes ou mães que estejam amamentando;
- que discordarem dos termos do Consentimento Informado.

5. UTILIZAÇÃO NÃO RECOMENDADA

A utilização de G-CSF não será recomendada por falta de evidências científicas de eficácia sobre desfechos clínicos relevantes nas seguintes situações:

- agranulocitose: os artigos publicados são relatos de casos, evidência considerada insuficiente para justificar sua recomendação em larga escala;
- neutropenia febril em pacientes em quimioterapia do câncer: a literatura é contraditória quanto à utilização do G-CSF nesta condição clínica, não sendo por isso recomendado seu uso[5,13].

6. TRATAMENTO

6.1. Medicamentos

- Filgrastima
- Lenograstima
- Molgramostima

6.2. Esquema de administração e tempo de tratamento

- Mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea – Utilizar 10 µg/kg/dia (divididos em 2 doses diárias) por 5-7 dias quando a mobilização ocorre exclusivamente com fator

de crescimento ou 5 µg/kg até a obtenção da células progenitoras quando a mobilização associa quimioterapia e fator de crescimento.

- Neutropenia associada ao transplante de medula óssea (uso hospitalar) – Iniciar com fator de crescimento 5 µg/kg/dia, dose única diária, se o número total de neutrófilos for igual ou inferior a 500/mm^3 21 dias após o transplante. Manter o tratamento até a obtenção de uma contagem de neutrófilos superior a 1.000/mm^3 por 3 dias.
- Neutropenia induzida por quimioterapia: Iniciar tratamento com fator de crescimento 5 µg/kg/dia após a quimioterapia e quando os neutrófilos estiverem abaixo de 500/mm^3. Manter o tratamento até a obtenção de uma contagem de neutrófilos superior a 1.000/mm^3 por 3 dias.
- Neutropenia crônica grave (uso ambulatorial) – iniciar com 5 µg/kg/dia até a obtenção de uma contagem de neutrófilos superior a 1.500/mm^3. Após, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de 500/mm^3;
- SIDA com neutropenia (uso ambulatorial): Iniciar com filgrastima 5 µg/kg/dia se o paciente estiver com CD4 abaixo de 50/mm^3 e apresentar contagem de neutrófilos abaixo de 1.000/mm^3. Manter o tratamento até a obtenção de uma contagem de neutrófilos superior a 2.000/mm^3 por 3 dias. Após, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de 2.000/mm^3.
- Anemia aplásica grave em terapia com tripla imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar) (ciclosporina, corticóide e soro antitimocítico ou antilinfocítico) – Iniciar com 5 µg/kg/dia se contagem de neutrófilos abaixo de 200/mm^3 no momento do início do esquema de tríplice imunossupressão. Manter seu uso 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) – Iniciar com 5 µg/kg/dia se a contagem de neutrófilos estiver abaixo de 500/mm^3 e ocorrerem infecções de repetição que necessitem hospitalizações[5]. Manter o uso na dose indicada até a obtenção de uma contagem de neutrófilos superior a 1.000/mm^3. Após, reduzir a dose progressivamente e utilizar a menor dose suficiente para manter as contagens de neutrófilos acima de 500/mm^3.

A administração de filgrastima/lenograstima pode ser feita por infusão intravenosa ou por via subcutânea. A via preferencial é a subcutânea pela melhor relação custo/benefício.

A molgramostima, pouco utilizada atualmente, é administrada de maneira semelhante ao G-CSF (dose total, posologia e vias de administração).

6.3. Cuidados Especiais

- Nunca utilizar estes medicamentos 24 horas antes ou depois da administração de quimioterapia citotóxica.
- Evitar uso simultâneo de outras quimioterapias ou radioterapia.
- Suspender o uso em caso de leucocitose (contagem de leucócitos superior a 10.000/mm^3), exceto se o paciente estiver em processo de mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea.
- É possível que estes medicamentos atuem como fator de crescimento para outros tumores, efeito observado *in vitro* e ainda não comprovado *in vivo*;
- Pacientes com neutropenia congênita em uso de filgrastima por apresentarem maior risco de desenvolver síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda[14].

6.4. Benefícios esperados

- Aumento do número de neutrófilos.
- Redução do número de infecções.
- Redução do número de internações hospitalares.

7. MONITORIZAÇÃO

- Hemograma completo com diferencial e contagem de plaquetas devem ser realizados duas ou três vezes por semana. Este controle pode ser mais espaçado no caso de doenças crônicas;
- Aspirado de medula óssea deve ser realizado para estudo morfológico, relação mielóide/eritróide e/ou conteúdo de unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos – sendo somente necessário em casos de uso crônico continuado nas neutropenias congênitas a intervalos de 6 meses ou 1 ano.

8. OBSERVAÇÕES

- A dispensação dos medicamentos para pacientes, com qualquer diagnóstico previsto, com tratamento em regime de internação hospitalar é de responsabilidade do hospital, estando seu custeio incluído na respectiva Autorização de Internação Hospitalar – AIH.
- A dispensação dos medicamentos para pacientes com câncer é de responsabilidade do CACON/Serviço Isolado responsável pelo tratamento, estando seu custeio incluído, quando em regime de internação, na respectiva Autorização de Internação Hospitalar – AIH e, quando em regime ambulatorial, na respectiva APAC-ONCO.
- A dispensação para pacientes portadores de AIDS/SIDA – deve seguir as orientações da Coordenação Nacional de DST/AIDS.

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo do Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DRUG Facts and Comparisons 2002. 56ed. St. Louis: Facts and Comparisons, 2002.
2. Micromedex Healthcare Series – Integrated Indexâ Hutchison TA, Shaban DR, Anderson ML (Eds). Inc. Englewood. Colorado. Vol. 113: 3 CD-ROM. 1974-2002.
3. Sheridan WP, Morstyn G, Wolf M, Dodds A, Lusk J, Mather D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. Lancet 1989;2:891-95.
4. Hozer BH, 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. J Clin Oncol 2000;18:3558-85.
5. 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 Oues-Est Leucémies Aigues Myeloblastiques. J Clin Oncol 2000;18:780-87
6. 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;116:103-12.
7. Zeidler C, Boxer L, Dale DC, Freedman MH, Kinsey SE, Welte K. Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. British Journal Haematol 2000;109:490-95.
8. 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;129:551-58.
9. Kuritzkes DR. Filgrastim prevents severe neutropenia and reduced infective morbidity in patients with advanced HIV-infection: results of a randomized multicentered controlled trial. AIDS 1998;12:65-74
10. Anon: 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1999;48(RR-10):1-66.
11. Kogima S, Hibi S, Kosaka Y, Yamamoto M, Tsuchida M, Mugishima H, et al. Immunossupressive therapy using antithymocyte globulin, ciclosporin, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. Blood 2000;96:2049-54.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infectious Dis 2002;34;730-51
13. Freedman MH, Bonilla MA, Fier C. Myelodysplasia syndrome and acute myeloid leukemia in patients with congenital neutropenia receiving G-CSF therapy. Blood 2000;96:429-36.

Ficha Farmacoterapêutica
Neutropenia - ☐ Filgrastima ☐ Lenograstima ☐ Molgramostima

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
Documento de identidade: _____
Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____
Endereço: _____
Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Diagnóstico clínico que justifica a indicação do tratamento (coletar esta informação na SME):
- ☐ Condicionamento para transplante de medula óssea
- ☐ Neutropenia associada ao transplante de medula óssea (caracterizada por número total de neutrófilos igual ou inferior a 500/mm^3 21 dias após o transplante)
- ☐ Neutropenia induzida por quimioterapia (caracterizada por número total de neutrófilos abaixo de 500/mm^3);
- ☐ Neutropenia crônica grave (caracterizada por número total de neutrófilos igual ou inferior a 500/mm^3);
- ☐ AIDS/SIDA (caracterizada por número total de neutrófilos inferior a 1.000/mm^3);
- ☐ Anemia aplásica grave em terapia com tripla imunossupressão (caracterizadapor número total de neutrófilos inferior a 200/mm^3;
- ☐ Mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição caracterizado por número total de neutrófilos inferior a 500/mm^3

2.2. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica:

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.3. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? ☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tipo de reação

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	1° quinzena				2° quinzena			
Data									
Hemoglobina									
VCM									
Leucócitos									
Neutrófilos									
Linfócitos									
Plaquetas									

Obs: Em caso de uso crônico continuado nas neutropenias congênitas, utilizar a tabela de registro dos valores laboratoriais em anexo.

3.1. Número de neutrófilos alcançou os valores normais?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas ?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas

1) náusea, 2) vômitos, 3) dor óssea, 4) alopécia, 5) diarréia, 6) febre, 7) mucosite, 8) fadiga, 9)anorexia, 10) dispnéia, 11) rash cutâneo, 12) constipação, 13) tosse, 14) estomatite, 15) dores articulares, 16) dores musculares, 17) dor de cabeça

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.4. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

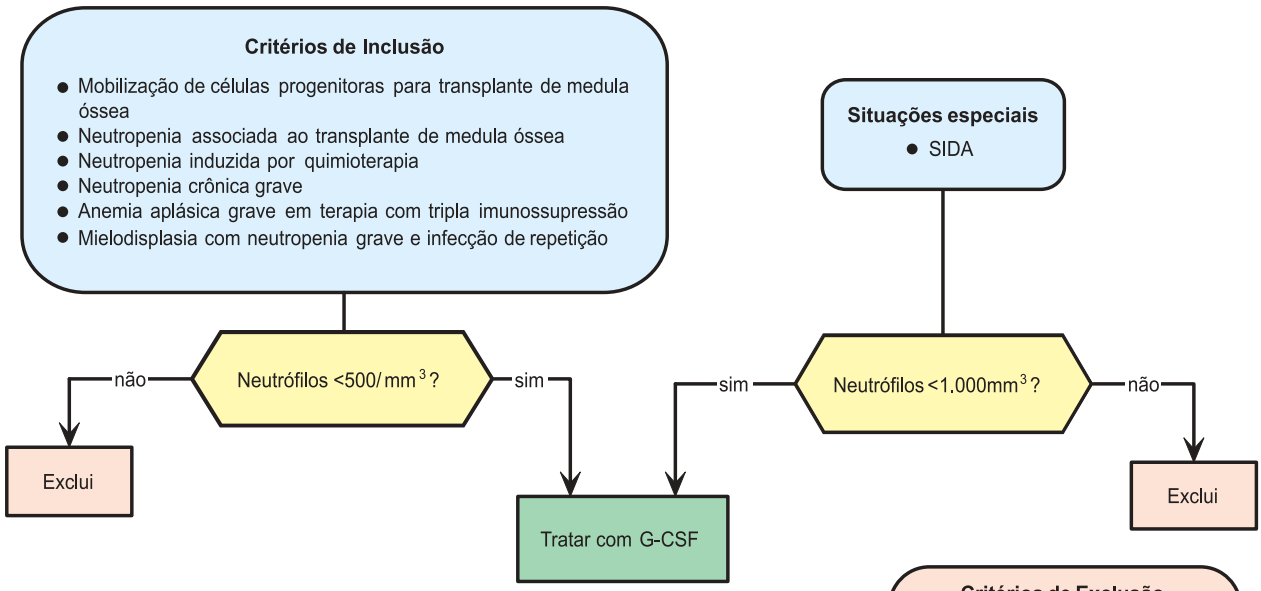
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma para Tratamento da Neutropenia Com Estimuladores de Colônias das Células Progenitoras da Medula Óssea

Filgastrina, Lenogastrima, Molgramostima



Critérios de Exclusão.

- Hipersensibilidade a filgastrina/lenogastrina
- Hipersensibilidade a proteínas derivadas da ***E.coli***
- Pacientes grávidas ou em período de lactação

Monitorização

- hemograma completo e contagem de plaquetas 2 ou 3 vezes por semana
- nos casos de neutropenias congênitas: coletar, a intervalos de 6 meses ou 1 ano, aspirado de medula óssea para estudo morfológico, relação mielóide/eritróide e/ou conteúdo de unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos

Utilização não recomendada:

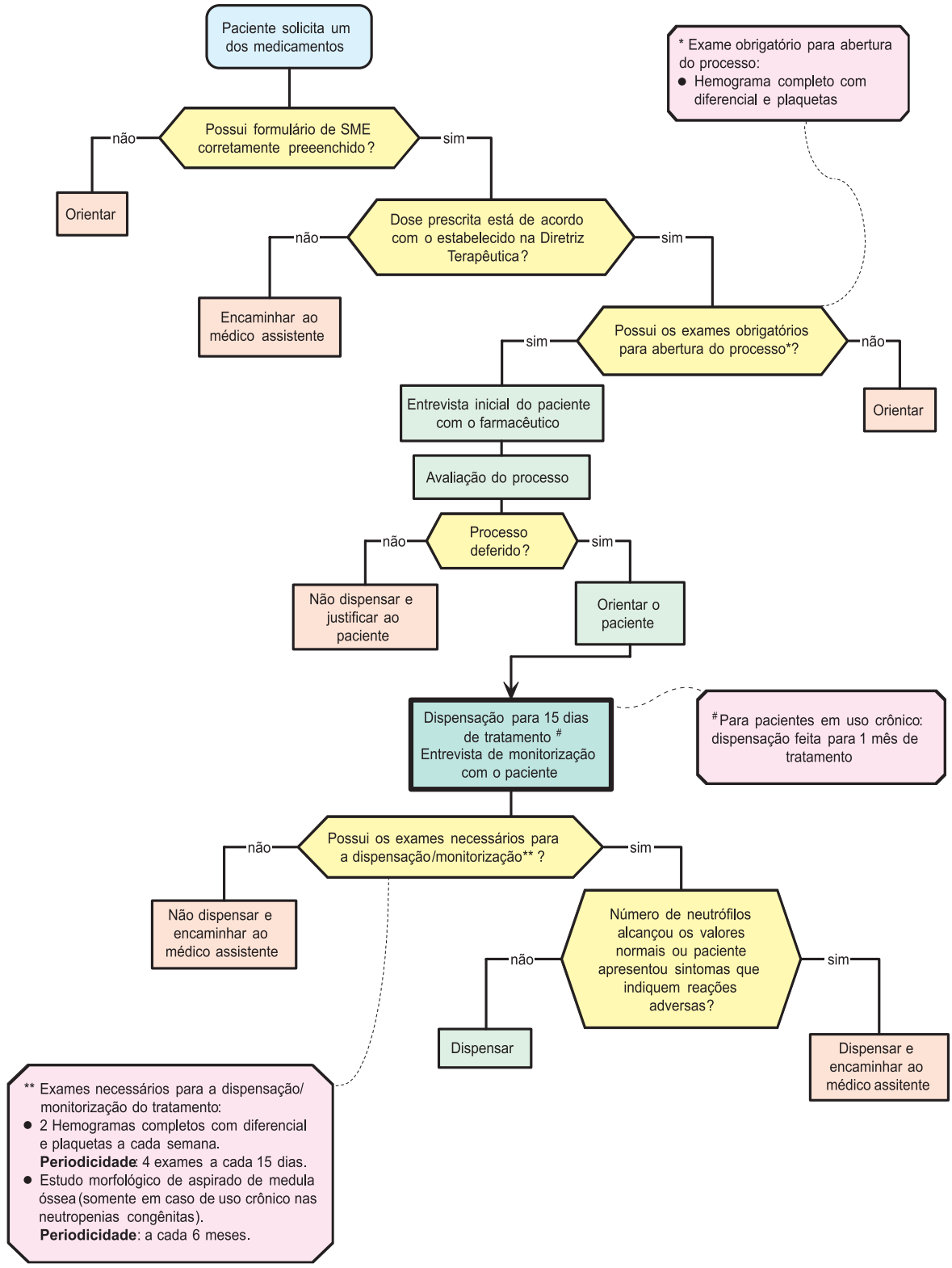
- Aplasia de medula
- Agranulocitose
- Neutropenia febril em pacientes em uso de quimioterapia para câncer

Esquemas de administração (válidos para os 3 fármacos)

- Mobilização de células progenitoras para transplante de medula óssea: 5 µ/kg 2xdia - 5 a 7 dias ou até a obtenção das células progenitoras quando a mobilização associa quimioterapia e fator de crescimento
- Neutropenia associada ao transplante de medula óssea: 5 µ g/kg/dia se neutrófilos < 500/mm^3 21 dias após o transplante. Manter até neutrófilos > 1.000/ mm^3 por 3 dias.
- Neutropenia induzida por quimioterapia: 5 µg/kg/dia até neutrófilos > 1.000/mm^3 por 3 dias.
- Neutropenia crônica grave: 5 µg/kg/dia até neutrófilos >1.500/ mm^3.
- AIDS/SIDA com neutropenia (uso ambulatorial): Iniciar com 5 µ g /kg/dia se CD4 < 50/mm^3 e neutrófilos < 1.000/mm^3. Manter até neutrófilos > 2.000/mm^3 por 3 dias.
- Anemia aplásica grave em terapia com tripla imunossupressão (uso ambulatorial e hospitalar) (ciclosporina, corticóide e soro antitimocítico ou antilinfocítico) - 5 µ g/kg/dose se neutrófilos < 200/ mm^3 no momento do início do esquema de tríplice imunossupressão. Manter por até 90 dias ou se resposta da doença de base à terapia tripla.
- Mielodisplasia com neutropenia grave e infecção de repetição (uso ambulatorial)- 5 µ g/kg/dia se neutrófilos <500/mm^3 e ocorrerem infecções de repetição que necessitem hospitalizações. Manter até neutrófilos > 1.000/mm^3.

Fluxograma de Dispensação de Filgrastima, Lenograstima, Molgrastima

Neutropenia



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Filgrastima** ☐ **Lenograstima** ☐ **Molgramostima**

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 DA **NEUTROPENIA**, UMA DOENÇA CARACTERIZADA PELA DIMINUIÇÃO DE UM TIPO DE CÉLULAS DE DEFESA DO ORGANISMO (NEUTRÓFILOS).

1. SOBRE O MEDICAMENTO

- O medicamento pode vir na **forma de pó** para ser dissolvido na hora do uso, **frasco-ampola** pronto para o uso ou **seringa preenchida**.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelado.
- Observe que o medicamento pode ficar fora de refrigeração por, no máximo, 24 horas.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.

3. NA HORA DE APLICAR A INJEÇÃO

- Normalmente você irá fazer as aplicações em hospital, sob supervisão de um profissional de enfermagem.
- Em caso de aplicação domiciliar, observe as normas básicas para aplicação da injeção; procure orientação de um profissional de enfermagem ou de seu médico.
- As injeções devem ser aplicadas subcutâneamente (SC) ou intravenosamente (IV).
- Respeite os horários de aplicação das injeções.
- Retire o medicamento do refrigerador 30 a 60 minutos antes de realizar a aplicação. O medicamento não deve estar gelado no ato da aplicação. Não utilize calor para provocar o aquecimento, apenas deixe que naturalmente o frasco chegue à temperatura do ambiente.
- Em caso de uso intravenoso: primeiro dissolva o pó no diluente até o desaparecimento de partículas sem agitar vigorosamente e, em seguida, dilua o preparado em solução de glicose. Não diluir em solução fisiológica, pois pode precipitar o medicamento, tornando impróprio para o uso. Obtenha informações detalhadas com o seu médico.
- O medicamento depois de preparado deve ser usado o quanto antes; se não for aplicar em seguida, mantenha na geladeira e usar no máximo dentro de 24 horas.
- Em caso de esquecimento de uma dose entre em contato com seu médico.

4. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- As principais reações são prisão de ventre, diarréia, dores de cabeça, dores musculares e nas juntas, náuseas, vômitos, perda de apetite, cansaço, febre, falta de ar, queda de cabelo, aftas, alergias de pele.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento; comunique ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.



5. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do seu 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 efeito 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 comunique ao médico imediatamente.

8. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

Retorne à farmácia após 15 dias com os seguintes documentos:

- receita médica;
- documento de identidade;
- exames de laboratório: 2 hemogramas completos com diferencial e plaquetas por semana (total a ser encaminhado: 4 exames a cada 15 dias);
- Em casos especiais, podem ser necessários outros exames de laboratório que serão informados pelo farmacêutico.

9. EM CASO DE DÚVIDAS

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

10. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR
O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.

Termo de Consentimento Informado
Filgrastima, Lenograstima, Molgramostima

Eu,_____nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos, **filgrastima, lenograstima** e **molgramostima**, para o tratamento de **neutropenia**.

Fui informado(a) de que este produto somente pode ser utilizado por mim e não pode ser repassado para nenhuma outra pessoa.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Declaro estar ciente 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, que realizaram transplantes ou a portadores de doenças do sangue.

Assim declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- aumento do número de neutrófilos;
- redução do número de infecções;
- redução de internações hospitalares.

Fui, também, claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:

- medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém, não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- amamentação: não foi estabelecido se os medicamentos são eliminados pelo leite materno. Não há relatos de problemas relacionados a amamentação em humanos. Entretanto, é fundamental discutir com o médico antes de amamentar;
- As principais reações colaterais já relatadas para os medicamentos são:

☐ **Filgrastima**: redução do número de glóbulos vermelhos, redução do número de plaquetas (o que pode acarretar sangramentos), risco de ocorrência de síndrome mielodisplástica e leucemia mielóide aguda, dor de cabeça, infarto do miocárdio, arritmias, hipotensão, alterações eletrocardiográficas, aumento da permeabilidade capilar, hipoxemia, diminuição da função da tireóide, aumento das concentrações de ácido úrico no sangue, perda de apetite, náuseas, alterações no paladar, toxicidade pulmonar, toxicidade sobre o fígado e os rins, reações alérgicas de pele, dores nos ossos, músculos e articulações, sensibilidade à luz, problemas oculares, reações anafiláticas, febre, aumento do tamanho do baço e ruptura de baço (raro).

☐ **Lenograstima:** redução do número de glóbulos vermelhos, redução do número de plaquetas (o que pode acarretar sangramentos), aumento dos glóbulos brancos para valores acima dos níveis normais, dor de cabeça, formigamentos, palpitações, inflamação do pericárdio (membrana que envolve o coração), náuseas, vômitos, perda de apetite, diarréia, dor de estômago, dores abdominais, aftas, insuficiência respiratória ou reações alérgicas de pele (*rash* cutâneo e eritema exudativo), dores nos ossos e nas costas, febre, aumento do tamanho do baço e ruptura do baço (raro);

☐ **Molgramostima:** redução ou aumento do número de plaquetas, aumento dos linfócitos para valores acima dos níveis normais, diminuição nos níveis de hemoglobina, dor de cabeça, tonturas, confusão, desmaios, letargia, cansaço, enjôo, formigamentos, depressão, insuficiência cardíaca, pressão baixa, alterações das batidas do coração, aumento

da pressão intracraniana, síndrome do extravasamento capilar, pericardite (inflamação da membrana que envolve o coração), endocardite de Loeffler (inflamação da parte interna do coração), náuseas, vômitos, diarréia, perda de apetite, dores abdominais, aftas, falta de ar, broncoespasmo ou broncoconstrição, água na pleura, inflamação na pleura, água nos pulmões, reações cutâneas no local de aplicação da injeção, reações alérgicas de pele (como *rash* cutâneo e prurido), rigidez muscular, dores nos ossos e músculos, fraqueza, febre, calafrios, reações alérgicas. O paciente pode apresentar na primeira dose reações que incluem pressão baixa, taquicardia, febre, rigidez, calorões, transpiração abundante, náuseas, vômitos, dor nas costas, falta de ar. Estas reações são mais comuns com a administração intravenosa do medicamento do que com a subcutânea e não costumam aparecer nas administrações subseqüentes;

- não há estudos suficientes para aprovação do uso de filgrastima em crianças, embora as pesquisas demonstrem não haver alterações no crescimento e desenvolvimento, na maturação sexual e nas funções endócrinológicas. Há relato de surgimento de efeitos adversos, tais como aumento significativo do baço e dores musculoesqueléticas, nessa faixa etária;
- existem indícios de que pacientes em uso de filgrastima podem desenvolver câncer, porém estudos mais aprofundados são necessários para investigar seu potencial carcinogênico;
- há controvérsias quanto ao uso de lenograstima em pacientes com neoplasia mielóide devido ao risco teórico de recaída ou progressão da doença;

Declaro ter sido orientado(a) a não usar outros remédios sem orientação médica.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

☐ filgrastima
☐ lenograstima
☐ molgramostima

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Osteoporose

Bisfosfonados, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno

Portaria SAS/MS nº 470, de 23 de julho de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é a doença óssea metabólica mais comum e a principal causa de fraturas por fragilidade esquelética.

Várias reuniões de consenso sobre osteoporose continuam aceitando a definição sugerida pela OMS, em 1994, como uma desordem esquelética caracterizada por redução da massa óssea com alterações da microarquitetura do tecido ósseo levando a redução da resistência óssea e a aumento da suscetibilidade a fraturas[1,2]. A definição operacional de osteoporose sugerida pela OMS (Quadro I) indica que valores da densidade mineral óssea inferiores a 2,5 desvios padrão da média de valor de pico em adultos jovens (escore T < -2,5) são compatíveis com o diagnóstico, devido ao alto risco de fraturas[2,3].

Quadro I. Critérios Densitométricos da Organização Mundial da Saúde*:

Categoria	Escore T
Normal	até -1
Osteopenia	entre -1 e -2,5
Osteoporose	≤ -2,5
Osteoporose estabelecida	≤ -2,5 associada à fratura de fragilidade

*Critérios estabelecidos para: coluna lombar, colo do fêmur e 1/3 médio do rádio.

Vários fatores de risco estão associados tanto com o desenvolvimento de osteoporose quanto com suas fraturas: história prévia de fratura, baixo peso, sexo feminino, raça branca, fatores genéticos (como existência de parente de primeiro grau com fratura sem trauma ou com trauma mínimo), fatores ambientais (tabagismo, consumo abusivo de bebidas alcoólicas e cafeína, inatividade física), baixa ingestão de cálcio alimentar, estado menstrual (menopausa precoce, menarca tardia, amenorréias), drogas (corticosteróides, anti-epilépticos, hormônios tireoideanos, ciclosporina), doenças endocrinológicas (hiperparatireoidismo primário, tireotoxicose, síndrome de Cushing, hipogonadismos e diabete melito), hematológicas (mieloma múltiplo), reumatológicas (artrite reumatóide), gastroenterológicas (síndrome de má-absorção, doença inflamatória intestinal, doença celíaca) e doenças neurológicas (demência)[2]. Entretanto os fatores de risco associados a fraturas são considerados mais importantes[4]. Estudo recente[5] com mais de 200.000 mulheres corroborou que os principais fatores de risco para fraturas osteoporóticas são: redução da massa óssea, idade avançada, auto-avaliação da saúde como regular/ruim, história de fratura prévia, história materna de fratura, ser da raça branca, usar glicocorticóide, fumar ou ter fumado. Contudo, fatores previamente estabelecidos como de risco (demência, baixo peso corporal, menopausa precoce ou cirúrgica, baixa ingestão de cálcio durante a vida, sedentarismo, visão reduzida e história de quedas freqüentes) não representaram risco de fraturas (Quadro II).



Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultores: José A. Sisson de Castro e Mauro Antônio Czepielewski
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

Quadro II: Fatores de risco para fraturas por osteoporose.

Não modificáveis
- História de fratura na idade adulta*
- História de fratura em familiar de primeiro-grau*
- Raça branca (não-hispânica)*
- Idade avançada (acima de 65 anos)*
- Sexo feminino*
- Demência
- Saúde comprometida/fragilidade**

Potencialmente modificáveis
- Tratamento com corticosteróides*
- Insuficiência estrogênica: amenorréia superior a 1 ano ou menopausa precoce (antes dos 45 anos de idade)*
- Baixo peso (< 56,7kg) ou IMC < 19
- Baixa ingesta de cálcio (ao longo da vida)
- Tabagismo*
- Alcoolismo
- Redução visual (apesar de usar óculos)
- Quedas freqüentes
- Baixa capacidade física
- Saúde comprometida/fragilidade**

* fatores de risco maiores; ** saúde comprometida/fragilidade pode ou não ser modificável.

Com base na definição operacional da OMS, estima-se que 13% a 18% das mulheres acima de 50 anos e 3% a 6% dos homens acima de 50 anos apresentem osteoporose se considerados apenas os valores do fêmur proximal[6]. Quando os valores densitométricos do antebraço, da coluna lombar e do fêmur são avaliados em conjunto, até 30% das mulheres acima dessa idade têm diminuição da massa óssea, e esta porcentagem aumenta com o passar do tempo. Baixa densidade mineral óssea na coluna lombar é observada, por exemplo, em 15% das mulheres na sexta década e em cerca de 50% das que se encontram na nona década[6]. Deve ser considerado, entretanto, que a incidência de fraturas é significativamente menor do que a de mulheres em risco de fraturas por osteoporose densitometricamente determinada.

A manifestação clínica mais comum é fratura vertebral, que pode ser assintomática em até 2/3 dos casos e, portanto, apenas diagnosticada “acidentalmente” em radiografias de tórax ou abdômen. O risco de recorrência desta fratura, no primeiro ano, é de 19% nas mulheres[1]. Tais fraturas podem levar a episódios de dor intensa que podem durar vários dias e evoluir para dor crônica; esta pode persistir por períodos prolongados, porém, mais comumente, resolve em semanas. Fraturas vertebrais consecutivas podem ocasionar cifose torácica, redução da estatura e dores relacionadas a deformidades. A fratura mais grave é a do fêmur proximal, pois está associada a maior mortalidade e a importantes limitações no deambular e em outras funções cotidianas[1].

Na avaliação de um paciente com suspeita de osteoporose, outras causas de redução de massa óssea ou osteopenia devem ser excluídas, como osteomalácia, *osteogenesis imperfecta* e hiperparatireoidismos. Estima-se que 30% a 60% dos casos de osteoporoses em homens e até 50% dos casos em mulheres perimenopáusicas estejam associadas a causas secundárias[2] (Quadro III). Devem-se excluir as causas secundárias, pois são potencialmente reversíveis.

Quadro III: Causas secundárias de osteoporose

- Hipogonadismos (primário e secundário)
- Hipercortisolismos (endógeno ou exógeno)
- Hiperparatireodismo primário ou terciário
- Hipertireoidismo
- Acromegalia
- Neoplasias do sistema hematopoiético (mieloma múltiplo)
- Cirrose biliar primária
- Doenças inflamatórias intestinais
- Doença celíaca
- Pós-gastrectomia
- Homocistinúria
- Hemocromatose
- Doenças reumáticas
- Drogas: glicocorticóides, hormônios tireoidianos, heparina, warfarina, antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), lítio, metotrexato, ciclosporina.
- Tabagismo
- Alcoolismo
- Imobilização

A osteoporose glicocorticóide induzida deve ser especialmente considerada, pois esta classe de medicamentos pode levar a perda óssea importante e a fraturas ósseas, nas doses usuais (2,5 a 7,5mg de prednisona ao dia), em período relativamente curto de uso (por ex. 3-6 meses), mesmo em homens e mulheres jovens[8-10]. Os glicocorticóides reduzem grandemente a formação óssea, além de aumentarem a reabsorção ou desgaste ósseos[11].

O objetivo primordial de qualquer tratamento é aumentar a sobrevida e a qualidade de vida. Isto é o que se espera com o tratamento da osteoporose ao se prevenirem as fraturas. As medicações propostas neste Protocolo de Tratamento já demonstraram ser capazes de alcançar esta meta[3].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- M80.- Osteoporose com fratura patológica
- M81.- Osteoporose sem fratura patológica

3. DIAGNÓSTICO

3.1. Diagnóstico Clínico

A síndrome, na maioria dos casos é silenciosa, até ocorrer uma fratura. Deve ser considerada quando os fatores de risco de fraturas estiverem presentes (Quadro II) e frente à ocorrência de fraturas não relacionadas a trauma ou relacionadas a trauma mínimo. Adequada história clínica e o exame físico são especialmente úteis para excluir as causas secundárias (Quadro III).

3.2. Diagnóstico Laboratorial

- Radiografia
- Densitometria óssea

Rastreamento de todos os pacientes assintomáticos não é recomendado. Busca ativa do diagnóstico pode ser realizada em pacientes considerados de alto risco[2], especialmente os com risco de fratura (Quadro IV).

Os pacientes em uso ou que irão receber glicocorticóides equivalentes às doses de 5 a 7,5 mg ao dia de prednisona, ou maiores, devem realizar densitometria óssea da coluna e/ou do fêmur proximal, de base[12].

Quadro IV. Indicações de realização de densitometria óssea

- Mulheres com mais de 65 anos
- Mulheres com deficiência estrogênica com menos de 45 anos
- Mulheres na peri e pós-menopausa com fatores de risco (um maior ou dois menores, conforme Quadro II)
- Mulheres com amenorréia secundária prolongada (por mais de 1 ano)
- Todos os indivíduos que tenham apresentado fratura por trauma mínimo ou atraumática
- Indivíduos com evidência radiológica de osteopenia ou fraturas vertebrais
- Homens com mais de 70 anos
- Indivíduos que apresentem perda de estatura (acima de 2,5 cm) ou hipercifose torácica
- Indivíduos em uso de corticosteróides por três meses ou mais (doses superiores ao equivalente a 5 mg de prednisona)
- Mulheres com índice de massa corporal abaixo de 19 kg/m^2
- Portadores de doenças ou em uso de medicações associadas à perda de massa óssea
- Monitoramento de tratamento da osteoporose

3.3. Diagnóstico diferencial

Além dos listados anteriormente, vários outros exames são úteis no diagnóstico diferencial de osteoporose e no diagnóstico de suas causas secundárias.

Assim, é fundamental a exclusão de hipertireoidismo no idoso, com a dosagem de TSH. Deve-se solicitar um hemograma com VHS (ou VSG) e dosagem de creatinina sérica. Fosfatase alcalina total serve para avaliar a presença de defeitos na mineralização ou osteomalácia, especialmente nos idosos.

Nas mulheres na menacme que apresentarem irregularidades menstruais, deve-se documentar a etiologia do hipogonadismo.

Em todos os homens com osteoporose, devem-se avaliar as possibilidades de hipogonadismo, com as dosagens de testosterona e de gonadotrofinas, e de alcoolismo como causas secundárias.

4. CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Osteoporose definida por escore T igual ou inferior a –2,5 desvios padrão, com ou sem fratura prévia.

4.1. Exames Complementares Exigidos

- Densitometria óssea recente (realizada há, no máximo, 1 ano)
- Calcemia
- Calciúria de 24 horas

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Ver contra-indicações e precauções de acordo com cada droga.

6. CASOS ESPECIAIS

Ver contra-indicações e precauções de acordo com cada droga.

Na osteoporose glicocorticóide induzida a suplementação de cálcio (1 g ao dia) e vitamina D (400-800 UI ao dia) por via oral, ajuda na prevenção da perda óssea, devendo ser iniciada desde a instituição de tratamentos com glicocorticóides que possam durar mais de 3 meses. Homens e mulheres com deficiência de esteróides sexuais devem fazer a reposição hormonal concomitante. Para os pacientes com densitometria óssea abaixo da normal (escore T < -1,0), deve-se iniciar o tratamento com um bisfosfonado[12].

Mais recentemente, um estudo com homens e mulheres com osteoporose glicocorticóide induzida tratados com risendronato, na dose de 2,5 e 5mg/dia, demonstrou ganho na massa óssea e redução do número de fraturas vertebrais[13].

7. TRATAMENTO

O tratamento preventivo das fraturas por osteoporose está fundamentado na melhora geral das condições necessárias para a saúde esquelética que consistem de alimentação balanceada rica em cálcio

lácteo, atividade muscular regular com carga, melhoria das condições de equilíbrio e visão e intervenção farmacológica.

7.1. Fármacos

7.1.1. Suplementação com cálcio e vitamina D

Caso não sejam assegurados pela dieta 1.000 a 1.500mg de cálcio[3,14] ao dia e de 400 a 800 UI de vitamina D[3,14] , sua reposição deve ser realizada. A suplementação de cálcio e de vitamina D mostrou-se capaz de melhorar a densidade mineral óssea e de reduzir fraturas em vários estudos, especialmente nos idosos e institucionalizados[15,16].

7.1.2. Estrogênios (com progestágeno nas mulheres com útero)

A terapia de reposição hormonal tem sido extensamente investigada[17]. Estudos observacionais sugerem benefício desta terapia nos ossos[18,19], entretanto tais estudos são passíveis de vieses, principalmente de seleção e do efeito de "querer viver".

Vários ensaios clínicos de prevenção primária (mulheres sem osteoporose) e de prevenção secundária (mulheres com osteoporose) demonstram benefício da reposição hormonal em desfechos substitutos como densidade mineral óssea[20,21]. Quando se utilizam desfechos de interesse clínico, como fraturas, os ensaios clínicos de prevenção primária falham em demonstrar benefícios[22,23] , mas recente metanálise, que incluiu prevenção primária e secundária, sugere a redução de fraturas pelos estrógenos[24].

Na prevenção secundária, um único ensaio clínico[25], que incluiu apenas 75 mulheres osteoporóticas com fraturas de vértebras, demonstrou benefício em reduzir o número de novas fraturas.

Desta forma, os estudos observacionais que sustentam a terapia de reposição hormonal na prevenção primária não sustentam a indicação quando confrontados com os resultados de ensaios clínicos. Na prevenção secundária, o embasamento origina-se de um único e pequeno ensaio clínico publicado em 1992 e não reproduzido.

Provavelmente esta terapia não deva ser considerada de primeira escolha isoladamente no tratamento da osteoporose estabelecida, mas poderá ser útil quando associada a um bisfosfonado[26,27].

7.1.3. Bisfosfonados

Os bisfosfonados são a classe de drogas de primeira escolha no manejo da osteoporose, devendo ser utilizados com suplementação de cálcio e de vitamina D conforme já definido. Estas drogas demonstraram ser capazes de melhorar a densidade mineral óssea e reduzir a incidência de fraturas em prevenção secundária[28-37].

Entre os bisfosfonados, o alendronato e o risendronato são preferíveis devido à maior documentação de benefício em prevenção de fraturas e à maior comodidade posológica[14]. Os estudos com pamidronato são limitados, mas esta droga pode ser usada ciclicamente por via intravenosa, o que não afeta o trato gastroesofágico.

7.1.4. Raloxifeno

O raloxifeno, um modulador seletivo dos receptores estrogênicos, comprovou ser eficaz na redução da perda da massa óssea da menopausa e do número de fraturas vertebrais de mulheres com osteoporose e com osteoporose estabelecida, mas não em outros tipos de fraturas osteoporóticas. Comparado com placebo, o raloxifeno produziu melhora da massa óssea e redução de fraturas[38].

7.1.5. Calcitonina

A calcitonina já demonstrou ser capaz de melhorar a densidade mineral óssea e de reduzir fraturas vertebrais em pacientes com osteoporose estabelecida[39,40], embora seu benefício seja inferior aos dos bisfosfonados, especialmente em relação às demais fraturas osteoporóticas. Este medicamento pode ser uma alternativa para casos de doença péptica ou insuficiência renal.



7.2. Esquema de Administração

7.2.1. Carbonato de Cálcio

A dose de cálcio deve basear-se, inicialmente, na avaliação dietética. A dose total de cálcio elementar deve ser de 1 a 2 g ao dia, e a de carbonato de cálcio deve ser a necessária para a complementação do cálcio oriundo da dieta. O carbonato de cálcio deve ser ingerido ao desjejum para evitar a má-absorção que pode ocorrer em pacientes com acloridria. Este sal pode causar reduzir a absorção de ferro, quando utilizado com refeições ricas neste elemento. Doses superiores a 500 mg devem ser divididas em várias tomadas – o ajuste da dose deve ser feito pela monitorização da calciúria e da calcemia[14].

7.2.2. Vitamina D (colecalciferol)

Assim como o cálcio, a suplementação de vitamina D deve ser realizada de acordo com a ingesta dietética. Devem ser asseguradas 400 a 800 UI ao dia, administrando-se a dose suplementar necessária por via oral[14].

7.2.3. Alendronato

A posologia do alendronato é de 10 mg ao dia, por via oral, em dose única (ingeridos de estômago vazio, com 200ml de água, devendo o paciente permanecer por 30 minutos em ortostatismo, sem ingerir alimentos). Pode, alternativamente, ser utilizado o esquema de 70mg uma vez por semana, mantendo-se os mesmos cuidados no momento da ingestão[14].

7.2.4. Risendronato

A posologia do risendronato é de 5mg, por via oral, em dose única ao dia[14] (ingeridos de estômago vazio, com 200ml de água, devendo o paciente permanecer por 30 minutos em ortostatismo, sem ingerir alimentos).

7.2.5. Pamidronato

A posologia do pamidronato é de 30 a 60 mg, por via intravenosa, em infusão de 3 horas, a cada 3 meses.

7.2.6. Raloxifeno

A posologia do raloxifeno é de 60mg, por via oral, em dose única ao dia[14].

7.2.7. Calcitonina

A posologia da calcitonina é de 100 UI, por via subcutânea, ou 200 UI, por via intranasal, em dose única ao dia[14].

Em pacientes que estão fazendo uso da calcitonina pela primeira vez, pode ser realizado um teste subcutâneo para avaliação de hipersensibilidade. Administra-se 1 UI por via subcutânea, sob supervisão médica, aguardando-se 20 minutos para avaliar anafilaxia ou reação local. Se a dose for bem tolerada, nova injeção subcutânea com 20 UI é administrada, ainda sob supervisão médica, por mais 20 minutos. Sendo bem toleradas ambas as doses subcutâneas, procede-se então à administração da dose completa.

7.3. Combinações de Fármacos

São sugeridas, nos casos de osteoporose ou osteoporose estabelecida, as associações de cálcio, vitamina D e um dos seguintes medicamentos: bisfosfonados, calcitonina, estrógenos ou raloxifeno.

Terapia de reposição hormonal (estrógenos) poderá ser associada aos bisfosfonados[21], mas não a raloxifeno, pois seus efeitos colaterais podem ser somados. A associação de reposição hormonal com calcitonina não foi adequadamente investigada.

7.4. Contra-indicações e Precauções

7.4.1. Carbonato de Cálcio

Seu uso está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida à droga e de hipercalcemia[14]. Uma vez que a administração de cálcio pode aumentar os efeitos de glicosídeos cardíacos precipitando arritmias, deve haver cautela em pacientes que usam essas medicações[14]; pacientes com história de nefrolitíase devem ser avaliados cuidadosamente pelo risco de recorrência.

7.4.2. Vitamina D

Seu uso está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida à droga e de hipercalcemia. Cautela deve ser tomada em pacientes portadores de patologias cardíacas, principalmente arritmias, nos quais hipercalcemia pode causar descompensação da doença. Insuficiência renal pode ser exacerbada por hipercalcemia persistente. Portadores de insuficiência hepática podem ter a absorção da vitamina prejudicada, assim como a sua 25-hidroxilação a calcitriol. Em pacientes com hiperfosfatemia pode ocorrer calcificação metastática[14].

7.4.3. Bisfosfonados

Seu uso está contra-indicado em casos de hipersensibilidade, doença esofágica (acalásia, estenose), impossibilidade de o paciente se manter em ortostatismo por pelo menos 30 minutos para uso oral, depuração da creatinina endógena abaixo de 35 e hipocalcemia (deve ser corrigida antes do início do tratamento)[14]. Cautela deve ser tomada na presença de história de hipoparatireoidismo ou risco de hipocalcemia e problemas gastrointestinais altos, como doença péptica, esofagite e disfagia[14].

7.4.4. Raloxifeno

Seu uso está contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade à droga, pré-menopáusicas, gestantes ou com doença trombo-embólica ativa. Também não deve ser adicionado em usuárias de terapia de reposição hormonal[14].

7.4.5. Calcitonina

Seu uso está contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida à droga. Cautela é recomendada em situações de risco de hipocalcemia pela possibilidade de tetania hipocalcêmica. Resistência ao uso da medicação pode ocorrer pela formação de anticorpos[14].

7.5. Tempo de Tratamento e Critérios de Interrupção

O benefício comprovado do tratamento, para o bisfosfonado alendronato, é de 7 anos, porém não há motivos para supor que ele não se prolongue. Para calcitonina os benefícios estão estabelecidos até 5 anos e, para o raloxifeno, até 4 anos. O critérios de interrupção são estabelecidos no item Monitorização (item 8).

8. MONITORIZAÇÃO

A densitometria óssea da coluna lombar e do fêmur proximal pode ser repetida anualmente nos primeiros 2 anos, de preferência no mesmo aparelho e em serviço que mantenha controle de qualidade técnica. Nos indivíduos com fraturas ou alterações degenerativas lombares e nos idosos, devem-se valorizar as medidas do colo do fêmur e fêmur proximal total para estimar a eficiência do tratamento.

- Densitometria ao final do primeiro ano:
  - igual ou melhor que a basal: manter tratamento e repetir o exame a cada 2 anos;
  - pior que a basal (com redução significante do escore): manter tratamento e repetir o exame em 1 ano.
- Densitometria ao final do segundo ano:
  - igual ou melhor que uma das anteriores: manter tratamento e repetir o exame a cada 2 anos;
  - pior que as duas anteriores (com redução significante do escore): considerar falha terapêutica e suspender o tratamento;

Recomenda-se a realização de raios X da coluna vertebral torácica, no mínimo em perfil, antes do início do tratamento e após o primeiro ano nos pacientes com osteoporose estabelecida. Havendo diminuição das alturas vertebrais, mesmo por fraturas assintomáticas, reconsiderar a eficácia do tratamento empregado.

Os marcadores de ressorção (telopeptídeos) e/ou de formação óssea (fosfatase alcalina



óssea e osteocalcina), apesar de extensamente estudados, apresentam resultados conflitantes[2]. Atualmente não norteiam nenhuma conduta, desta forma não se faz necessário sua monitorização.

Monitorização da calciúria deve ser realizada a cada 6 meses. Caso alterada (abaixo de 50mg/24 horas), pode indicar falta da ingestão de cálcio, má absorção intestinal ou resistência à vitamina D; caso acima de 4 mg/kg do peso/24 horas, indica hipercalciúria, e as doses de cálcio e vitamina D devem ser reduzidas. Avaliação da calcemia e da função renal é recomendada anualmente e/ou nas situações de alteração da calciúria.

8.1. Monitorização de Efeitos Adversos

Dentre os vários efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento da osteoporose, alguns merecem atenção especial.

8.1.1. Carbonato de Cálcio

Os pacientes devem ter nível sérico e excreção urinária de cálcio monitorizadas; nefrolitíase pode advir de hipercalcemia[14].

8.1.2. Vitamina D

Recomenda-se a avaliação periódica de calcemia e calciúria. Nos pacientes com perda de função renal, a fosfatemia deve ser avaliada, e o produto cálcio-fósforo não deve ultrapassar 6 mmol/l[14] ou 70 mg/dl.

8.1.3. Bisfosfonados

Todos os pacientes devem fazer avaliação anual da função renal e ser questionados quanto aos sintomas gastrointestinais[6,14].

8.1.4. Raloxifeno

Os principais efeitos colaterais são dores e cãibras nos membros inferiores e tromboflebites. Recomenda-se a avaliação periódica de perfil lipídico, hemograma e bioquímica de sangue[14].

8.1.5. Calcitonina

Recomenda-se avaliação nasal se o uso do spray nasal resultar em fenômenos alérgicos, já que se trata de uma proteína exógena[14].

9. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series – 843, Geneva, 1994
2. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
3. Eastell R. Treatment of Postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1998;338:736-46.
4. Physycian's Guide to prevention and treatment of osteoporosis National Osteoporosis Foundation, 1998 Washington, D.C.,USA
5. Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment JAMA 2001; 286:2815-22.
6. Looker AC, Orwoll ES, Johnston, CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from the NHANES III. J Bone Miner Res 1997;12:1761-8.
7. Lindsay,R. Silverman, SL. Cooper C. et al Risk of new vertebral fracture in year following a fracture JAMA 2001;285(3):320-323
8. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B Cooper C Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res 2000;15: 993-1000
9. Addinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures na dbone loss in patients with asthma. N Engl J Med 1983; 309: 265-8
10. Michel BA, Bloch DA, Wolfe F, Fries JF Fractures in Rheumatoid Arthritis: na evaluation of of associated risk factors. J Rheumatol 1993; 20: 1666-9
11. Manolagas SC, Weinstein RS New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 1999; 14: 1061-1066
12. Recommendations for the prevention and treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis -2001 update American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumat 2001;44:1496-1503

13. Reid DM, Hughes RA, Lann RFJM, SaccoGibson NA,Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer J-P Efficacy and safety of daily Residronate in the treatment of corticosteroid-induced Osteoporosis in men and women: a randomized trial. J Bone Miner Res 2000; 15:1006-13
14. Hutchison TA, Shahan DR & Anderson ML (Eds): DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Englewood, Colorado (vol. 108 expires [30/06/01]).
15. Chapuy MC, Arlot, M. E., Duboeuf, B. J., Crouzet, B., Arnaud, S., Delmas, P. D and Meunier, P. J. Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992;327:1637-42
16. Dawson-Hughes B,Harris, SS, Krall, EA, Dallal,GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997;337(10):670-6
17. Mason JE, Martin KA. Postmenopausal Hormone- Replacement Therapy. N Engl J Med 2001;345(1):34-40.
18. Lindsay R. The role of estrogen in the prevention of osteoporosis. End Clin North Am 1998;27:399-409
19. Meunier PJ, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. Clin Ther 1999:21:1027-44
20. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and Estrogen effects in Postmenopausal woman with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:720-26.
21. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, McClung MR, Papapoulos S, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. Clin Ther 1999:21:1027-44
22. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal woman. JAMA 1998;280:605-13.
23. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, Nielsen SP, Charles P, Vestergaard P, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal woman - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. Maturitas 2000;y36:181-93.
24. Torgerson DJ, Bell-Syer SE Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285: 2891-7.
25. Lufkin EG,Wahner HW, O´Fallon WM,Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 1992;117-9.
26. Wimalawansa SJ A four-year randonized trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone and in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. AM J Med 1998;104: 219-26
27. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA et al Addtion of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randonized controlled clinical trial, J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:3076-81
28. Cummings SR , Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in woman with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998;280:2077-82
29. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in woman with existing vertebral fractures. Lancet 1996;348:1535-41
30. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich Richard, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. N Engl J Med 1998;338:485-92
31. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate – a meta-analysis. JAMA 1997;277:1159-64
32. Ensrud KE, Black, DM, Palermo, L, Bauer, DC, Barrett-Connor,E, Quandt, AS, et al. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk – results from the fracture intervention trial. Arch Intern Med 1997;157:2617-24
33. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. N Engl J Med 2000;343:604-10.
34. Adachi JD, et al. Intermitent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. N Engl J Med 1997;337:328-37
35. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:720-2
36. Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risendronate therapy prevents corticosteroi-induced bone loss. Arthritis & Rheumatism 1999;42:2309-18
37. Harris ST, Watts, NB,Genant, HK, McKeever, CD, Hangartner, T,Keller, M, et al. Effect of risendronate treatment o vertebral and nonvertebral fractures in woman with postmenopausal osteoporosis – a randomised controlled trial. JAMA 1999;282:1344-52
38. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene – Results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999;282:637-45.
39. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, *et al.* l. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. Am J Med 2000;109:267-76
40. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SI, Marsh MS, Lees B, Banks LM, et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1996;59:6-11
41. Watt NB. Clinical Utility of biochemical markers of bone remodeling. Clinical Chemistry 1999;45:1359-68.

Ficha Farmacoterapêutica

Osteoporose - Bisfosfonados (Alendronato, Risendronato e Pamidronato), Calcitonina e Raloxifeno

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Primeira vez que faz tratamento para osteoporose?

☐ não ➔ Quais os medicamentos utilizados anteriormente?

☐ sim

Nome comercial	Nome genérico	Dose	Tempo de tratamento

2.2. Possui contra-indicação para o uso de um bisfosfonado?

☐ hipersensibilidade

☐ doença esofágica (acalásia, estenose)

☐ impossibilidade de se manter em ortostatismo pelo menos por 30 minutos

☐ não ➔ Preferencialmente 1° escolha deve ser um bisfosfonado

☐ sim ➔ Alternativa deve ser a calcitonina

2.3. Possui indicação de suplementação de cálcio e de vitamina D?

☐ não ➔ Encaminhar para avaliação do médico assistente ou solicitar laudo com justificativa com evidência para não estabelecimento de reposição

☐ sim ➔ Dispensação destes medicamentos na farmácia básica. Orientar o paciente.

2.4. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

_____

2.5. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento



Sem prescrição médica:

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.6. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos? ☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.7. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim ➔ Com que freqüência? _____

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais

Exames	Inicial	6° mês	12° mês	18° mês	24° mês
Data					
Calcúria					
Calcemia					
Creatinina					

Obs.: Calcemia e creatinina: a cada ano; serão também exigidos quando houver alteração de calciúria, devendo ser apresentado na dispensação subseqüente.

3.1. Apresentou calciúria alterada?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Próxima dispensação obrigatória apresentação da calcemia e teste de função renal

3.2. Em caso de alteração de calciúria, houve ajuste da dose de cálcio e vitamina D? (solicitar receita médica ao paciente)
- ✓ não ➔ Não dispensar e encaminhar ao médico assistente
- ✓ sim ➔ Dispensar

Para raloxifeno: exames complementares

	1°ano	2°ano	3°ano	4°ano
Data				
Triglicerídeos				
Colesterol				
Hemoglobina				
VCM				
Leucócitos				
Neutrófilos				
Linfócitos				
Sódio				
Potássio				
Fosfatase alcalina				
Glicose				
Bilirrubinas				
Creatinina				
Uréia				

3.3. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas ?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Bisfosfonados: 1) dor abdominal, 2) dor de estômago, 3) irritação e dor no esôfago, 4) arrotos, 5) dificuldade para engolir, 6) náuseas, 7) dor nos músculos, 8) dor no ossos, 9) dor nas articulações, 10) dor no peito, 11) rash cutâneo, 12) constipação, 13) diarréia, 14) flatulência, 15) dor de cabeça, 16) cãibras, 17) edema periférico, 18) confusão, 19) espasmos musculares, 20) febre, 21) calafrios, 22) dor de garganta, 23) rigidez muscular, 24) fraqueza, 25) irritação ocular, 26) visão turva, 27) apito no ouvido

Raloxifeno: 1) tromboembolismo, 2) tromboflebites superficiais, 3) dor de cabeça, 4) depressão, 5) insônia, 6) febre, 7) calorões, 8) aumento dos triglicerídios, 9) náuseas, 10) vômitos , 11) dor de estômago, 12) ganho de peso, 13) gases, 14) gastroenterite, 15) infecções geniturinárias, 16) infecções respiratórias, 17) dor no peito, 18) dores nos músculos e articulações, 19) cãibras nas pernas, 20) problemas oculares, 21) alteração da voz

Calcitonina: 1) sangramento e irritação nasal, 2) dor no peito, 3) dor de cabeça, 4) dor nas costas, 5) dor nas articulações, 6) dificuldade de respirar, 7) dificuldade para urinar, 8) tontura, 9) tosse, 10) febre, 11) congestão nasal, 12) dor de garganta, 13) reações alérgicas de pele, 14) náuseas, 15) diarréia, 16) prisão de ventre, 17) dor de estômago, 18) perda do apetite, 19) dor abdominal, 20) calorões, 21) dor no peito, 22) pressão alta, 23) espirros, 24) chiado no peito, 25) infecções respiratórias altas, 26) depressão mental, 27) problemas oculares, 28) fraqueza



Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.4. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

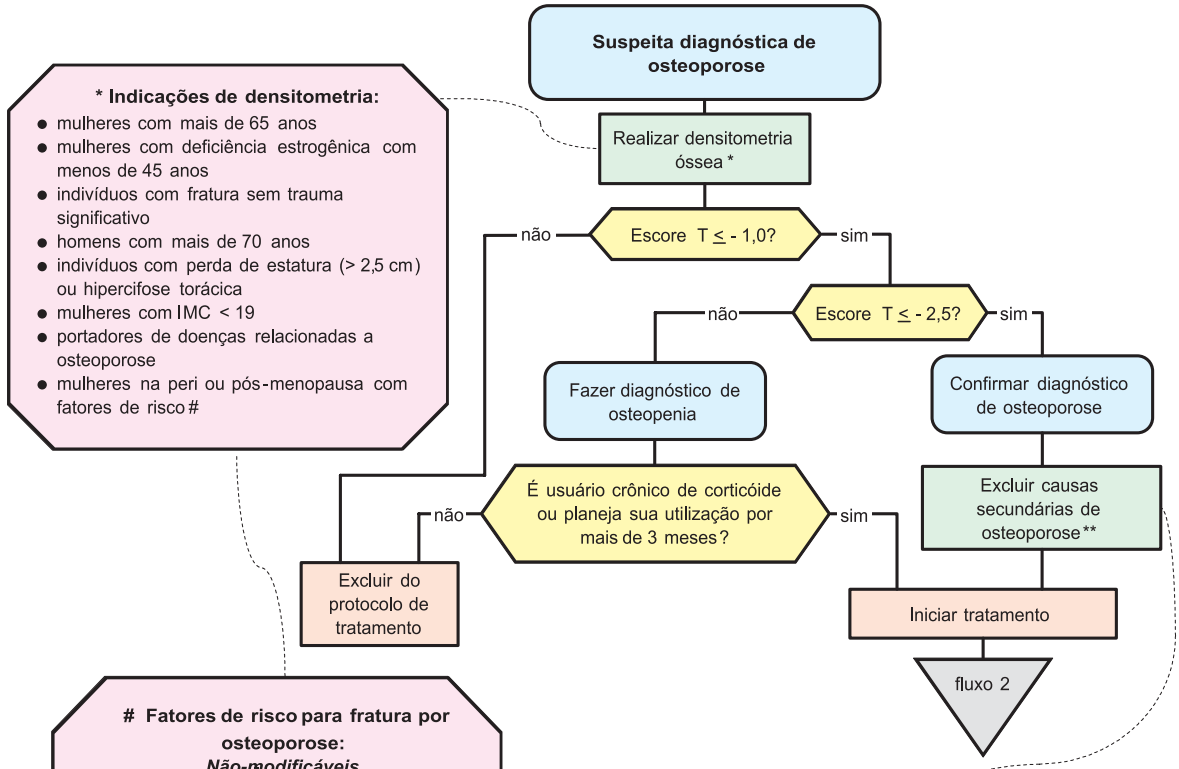
Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:



Fluxograma de Tratamento de Osteoporose

Bisfosfonados, Raloxifeno, Calcitonina, Terapia Estrogênica



*** Indicações de densitometria:**

- mulheres com mais de 65 anos
- mulheres com deficiência estrogênica com menos de 45 anos
- indivíduos com fratura sem trauma significativo
- homens com mais de 70 anos
- indivíduos com perda de estatura (> 2,5 cm) ou hipercifose torácica
- mulheres com IMC < 19
- portadores de doenças relacionadas a osteoporose
- mulheres na peri ou pós-menopausa com fatores de risco #

 # Fatores de risco para fratura por osteoporose:

Não-modificáveis

- história de fratura na idade adulta
- história de fratura em familiar de primeiro grau
- raça branca (não-hispânica)
- idade avançada (acima de 65 anos)
- sexo feminino
- demência
- saúde comprometida / fragilidade

Modificáveis

- tratamento com corticóides
- insuficiência estrogênica
- baixo peso (IMC < 19)
- baixa ingesta de cálcio (ao longo da vida)
- tabagismo
- alcoolismo
- redução visual (apesar de usar óculos)
- quedas freqüentes
- baixa capacidade física
- saúde comprometida / fragilidade

**** Exclusão de causas secundárias:**

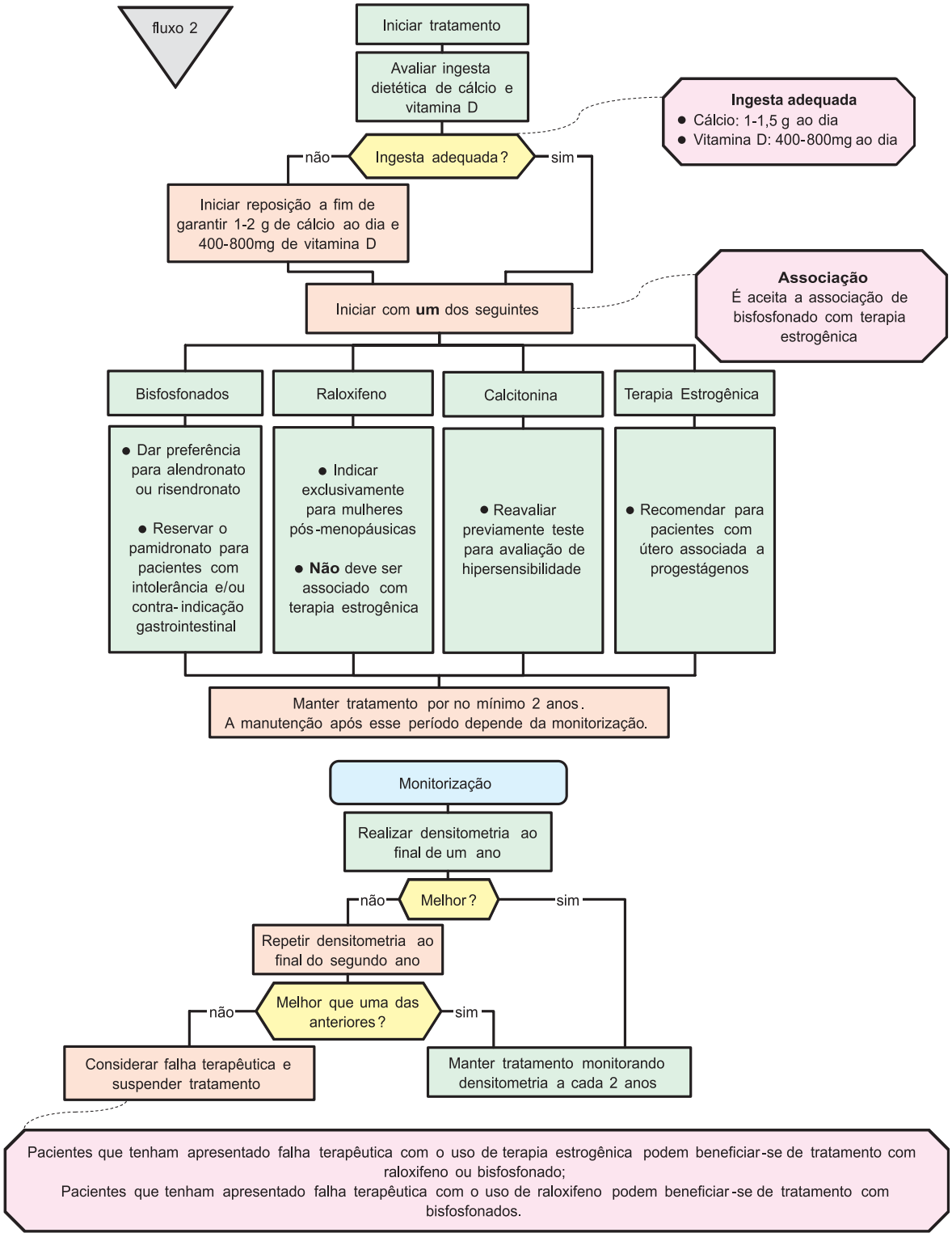
A exclusão é realizada por anamnese e exame físico detalhado e, minimamente, pelos seguintes exames laboratoriais:

- PTH
- creatinina
- VHS (VSH)
- fosfatase alcalina
- hormônios sexuais (na suspeita de hipogonadismo)

Outros exames podem ser indicados de acordo com suspeita levantada em anamnese e exame físico

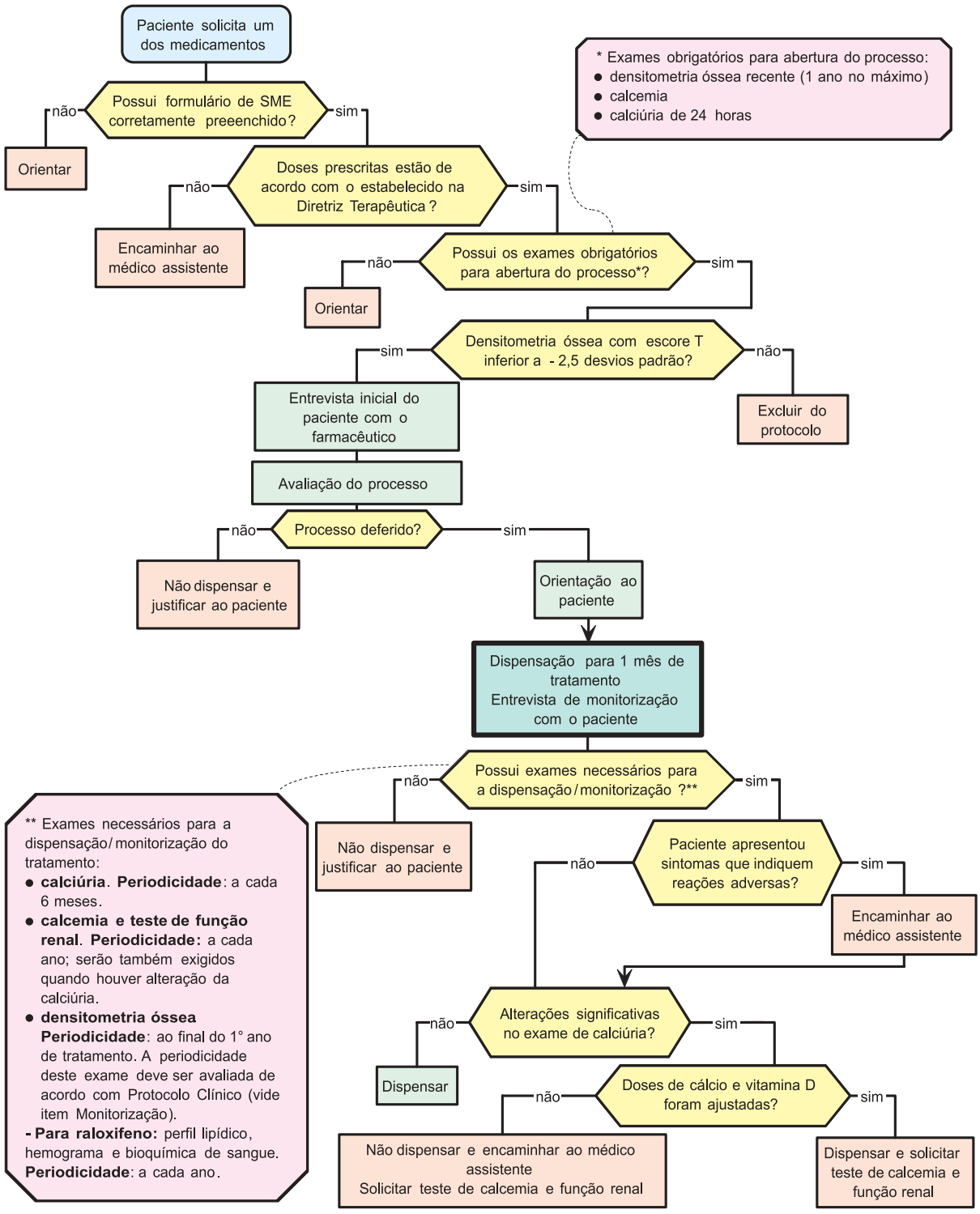
Fluxograma de Tratamento de Osteoporose

Bisfosfonados, Raloxifeno, Calcitonina, Terapia Estrogênica



Fluxograma de Dispensação de Bisfosfonados, Raloxifeno e Calcitonina
Osteoporose

Obs. As requisições de **carbonato de Cálcio, vitamina D e estrógenos**, que constam no Protocolo Clínico da Osteoporose, devem ser encaminhadas para a dispensação básica de medicamentos.



Guia de Orientação ao Paciente

☐ Alendronato ☐ Risendronato ☐ Pamidronato ☐ Raloxifeno

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

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

O MEDICAMENTO AGE NO SENTIDO DE DIMINUIR A EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS DE OSTEOPOROSE.

1. ONDE GUARDAR OS MEDICAMENTOS

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Mantenha o medicamento na embalagem original.
- Guarde fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome o comprimido inteiro, sem mastigar ou triturar, com um copo cheio de água.
- ☐ **Alendronato** o **Risendronato** o **Pamidronato:** tome-o de estômago vazio pelo menos 30 minutos antes de ingerir outros medicamentos (incluindo o cálcio ou a vitamina D) ou ingerir comidas e bebidas. Fique de pé pelos menos 30 minutos depois de tomar o medicamento.
- ☐ **Raloxifeno:** pode ser tomado antes, durante ou após as refeições. Tome-o conforme prescrito pelo seu médico e sempre no horário estabelecido no início do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**
- Se estiver em tratamento com pamidronato por via intravenosa, procure orientação adequada com um profissional de enfermagem ou com seu médico.

3. IMPORTÂNCIA DE CÁLCIO E VITAMINA D E REALIZAÇÃO DE EXERCÍCIOS FÍSICOS

- Para que o medicamento atue de forma correta, é muito importante que os níveis de cálcio e vitamina D no organismo sejam adequados. Utilize o medicamento à base de cálcio e vitamina D, caso seu médico tenha indicado.
- Associe ao seu tratamento exercícios físicos regularmente. Entretanto, o tipo de exercício deve ser avaliado pelo seu médico ou por um profissional habilitado em educação física.

4. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis.
- ☐ **Alendronato:** as principais reações são dor abdominal, dificuldade para engolir, azia, irritação, dor no esôfago, dor nos músculos, prisão de ventre, diarréia, gases, dor de cabeça, náuseas.
- ☐ **Risendronato:** as principais reações são dor de estômago, alergia na pele (*rash* cutâneo), arrotos, dor nos ossos, colite, dor nas articulações, diarréia, dor de cabeça, cãimbras nas pernas, tontura, olhos secos.
- ☐ **Pamidronato:** as principais reações são cãimbras abdominais, confusão, espasmos musculares, febre, calafrios, nariz entupido, náuseas, dor no local da injeção, rigidez nos músculos.
- ☐ **Raloxifeno:** as principais reações são dores no peito, infecções geniturinárias, febre, faringite, sinusite, cãimbras, alergias de pele, dor nos músculos e articulações, dor de cabeça, sangramentos vaginais, dor ou aumento dos seios, inchaço nos pés e mãos.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com o médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e 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 a sua saúde.
- Antiácidos contendo cálcio podem interferir na ação do medicamento assim como medicamentos à base de salicilatos (como por exemplo, a aspirina) podem aumentar a irritação do estômago.

6. OUTRAS RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Se houver suspeita de gravidez comunique-se imediatamente com seu médico. Raloxifeno pode trazer problemas ao feto, havendo risco de que o bebê nasça com defeitos.
- Pode haver maior risco de problemas na circulação sangüínea (tromboembolismo) em casos em que haja necessidade de você ficar por muito tempo sem poder se mexer, como em viagens longas ou em cirurgias com recuperação prolongada. Nestes casos, converse com seu médico a respeito.

7. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que medicamento está fazendo 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 em um mês, com os seguintes documentos:
- Receita médica
- Documento de Identidade
- A cada 6 meses: apresentar exame de calciúria.
- A cada ano: apresentar exames de perfil lipídico, hemograma e avaliação bioquímica de sangue.
- Outros exames de laboratório podem ser solicitados. Procure orientação do farmacêutico do SUS ao final de 6 meses de tratamento para averiguar sua necessidade.

9. EM CASO DE DÚVIDAS

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

10. OUTRAS INFORMAÇÕES

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



Guia de Orientação ao Paciente
Calcitonina de Salmão

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

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

O MEDICAMENTO AGE NO SENTIDO DE DIMINUIR A EVOLUÇÃO DOS SINTOMAS DA OSTEOPOROSE.

1. SOBRE A CALCITONINA DE SALMÃO

- Possui duas formas farmacêuticas de apresentação que irão permitir diferentes vias de administração:
  - spray nasal: permite o uso do medicamento pelo nariz;
  - solução para injeção: permite o uso do medicamento pelas vias intramuscular ou subcutânea.

2. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelado.
- Mantenha o medicamento na embalagem original.
- Guarde fora do alcance de crianças.

3. NA HORA DE USAR O MEDICAMENTO

- Recomenda-se a realização de teste cutâneo para avaliação de hipersensibilidade em pacientes que estão fazendo uso da calcitonina pela primeira vez é. Converse com seu médico para a realização deste teste.

Calcitonina nasal

- Retire o frasco do refrigerador e deixe-o chegar à temperatura ambiente.
- Assoe o nariz delicadamente antes de aplicar o medicamento.
- Retire a tampa que protege o pulverizador nasal.
- Em pé ou sentado e mantendo a cabeça ereta, introduza a extremidade da válvula de nebulização verticalmente em uma das narinas.
- Coloque a extremidade da válvula de nebulização no fundo do nariz. Tampe a outra narina com o dedo.
- Acione o pulverizador, empurrando o frasco, firme e rapidamente, e inalando suavemente ao mesmo tempo.
- Retire a extremidade da válvula de nebulização da narina e incline a cabeça para trás durante alguns segundos, inspirando para evitar que a solução escorra.
- Após o uso, limpe a válvula de nebulização com um lenço de papel e recoloque a tampa.
- Guarde novamente no refrigerador.
- Alterne a pulverização em uma ou outra narina a cada aplicação.
- Você poderá sentir uma curta queimação ou dor após o uso do produto.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aplique-a assim que lembrar e, se faltar pouco tempo para a próxima dose, aguarde para aplicá-la no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**
  Observação: estes são os passos básicos para a aplicação de calcitonina nasal. De acordo com o fabricante, pode haver variações nas instruções, por isso é importante ler a bula do medicamento**.**

Calcitonina solução para injeção:

- Pode ser usada pela via subcutânea ou intramuscular. A via a ser empregada deve ser definida por seu médico.
- Observe as normas básicas para aplicação da injeção; procure orientação de um profissional de enfermagem.

- Respeite os horários de aplicação das injeções. Aplique o medicamento de preferência à noite.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aplique-a assim que lembrar e, se faltar pouco tempo para a próxima dose, aguarde para aplicá-la no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

4. IMPORTÂNCIA DE CÁLCIO E VITAMINA D

- Para que o medicamento atue de forma correta, é muito importante que os níveis de cálcio e vitamina D no organismo sejam adequados. Utilize o medicamento à base de cálcio e vitamina D, caso seu médico tenha indicado.

5. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS QUE PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como calorões, calafrios, vermelhidão, formigamentos, diarréia, perda de apetite, náuseas, vômitos, dor de estômago, dor no local de aplicação, aumento da freqüência urinária, tontura, dor de cabeça, pressão no peito, nariz entupido, fraqueza, problemas de respiração.
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com o médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu 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 a sua saúde.

7. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
- Receita médica
- Documento de Identidade
- A cada 6 meses: apresentar exame de calciúria.
- Outros exames de laboratório podem ser solicitados. Procure orientação do farmacêutico do SUS ao final de 6 meses de tratamento para averiguar sua necessidade.

9. EM CASO DE DÚVIDAS

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



10. OUTRAS INFORMAÇÕES

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.

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

Termo de Consentimento Informado

Bisfosfonados (Alendronato, Risendronato, Pamidronato), Raloxifeno, Calcitonina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de bisfosfonados, raloxifeno ou calcitonina para tratamento da Osteoporose.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da progressão de perda de massa óssea;
- diminuição das chances de ocorrências de fraturas decorrentes da osteoporose;
- melhora da qualidade de vida decorrente da prevenção das fraturas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicação classificada, na gestação, como fator de risco C (significa que risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- pode ser necessário realizar exames de sangue para acompanhar os efeitos das medicações;

Diversos efeitos colaterais podem ocorrer, de acordo com os diferentes medicamentos:

- **Bisfosfonados**:
  - Alendronato: os efeitos mais comuns são dor de cabeça, hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, náuseas, dor abdominal, refluxo gastro-esofágico, dor de estômago, gases, diarréia, prisão de ventre, úlcera péptica, erosões esofágicas, esofagite, estreitamento de esôfago, distensão abdominal, gastrite, vômitos, dificuldade para engolir, sangue nas fezes dores musculares, cãibras.
  - Risendronato: os efeitos mais comuns são dor, depressão, tonturas, insônia, ansiedade, vertigens, náuseas, dor abdominal, diarréia, gases, gastrite, infecções urinárias, dores músculo-esqueléticas, cãibras nas pernas, bursite, desordens dos tendões, hipertonia, formigamentos; pressão alta, dor no peito, vermelhidão da pele, prurido, câncer de pele, anemia, catarata, conjuntivite, infecção no ouvido, faringite, rinite, falta de ar, pneumonia, hérnia, inflamação da íris, duodenite, inflamação da língua, alterações de marcadores hepáticos.
  - Pamidronato: os efeitos mais comuns são febre, cansaço, sonolência, insônia; hipofosfatemia, hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipotireoidismo, náuseas, perda do apetite, prisão de ventre, aftas, arritmias cardíacas, pressão alta, desmaios, taquicardia, insuficiência cardíaca, diminuição das células do sangue (células brancas e plaquetas), reação no local da infusão, dores musculares, uremia, rinite, infecções de trato respiratório alto.

- **Raloxifeno**: tem sido associados com risco de trombo-embolismo e tromboflebites superficiais, dor de cabeça, depressão, insônia, febre, calorões, aumento dos triglicerídeos, náuseas, vômitos, dor de estômago, ganho de peso, gases, gastroenterite, infecções dos tratos genito-urinário e respiratório, dor no peito, dores nos músculos e articulações, cãibras nas pernas, problemas oculares, alteração da voz.

- **Calcitonina**: náuseas, diarréia, prisão de ventre, dor de estômago, perda do apetite, dor abdominal, calorões, dor no peito, pressão alta, aumento do volume de urina, infecções urinárias, dores

nas articulações, músculos e nas costas, sangramento e irritação nasal, com formação de crostas (quando administrada por via nasal), espirros, rinite, falta de ar, chiado no peito, infecções respiratórias altas, dor de cabeça, tonturas, depressão mental, reações no local da infusão (quando administrado por via sub-cutânea), reações alérgicas, ínguas, conjuntivite, vermelhidão na pele, fraqueza.

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

☐ Alendronato
☐ Risendronato
☐ Pamidronato
☐ Raloxifeno
☐ Calcitonina

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.



Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático

Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B

Portaria SAS/MS nº 469, de 23 de julho de 2002.



1. INTRODUÇÃO

Em pacientes infectados pelo vírus da hepatite B (HBV) submetidos a transplante hepático e que não fazem profilaxia adequada, observa-se recorrência da infecção no enxerto em mais de 80% dos casos[1], o que determina sua perda em muitos pacientes[1, 2]. A sobrevida depois do transplante hepático dos pacientes HBsAg positivos é significativamente menor quando comparados com os HBsAg negativos, dependendo, entre outras variáveis, do *status* sorológico e virológico antes do transplante[1, 2]. Utilizando a técnica de hibridização para determinar o HBV-DNA (limite de detecção de 10^5 a 10^6 cópias/ml) demonstrou-se reinfecção do enxerto em mais de 80% dos pacientes HBV-DNA positivos e em cerca de 60% dos HBV-DNA negativos (independentemente dos resultados do HBeAg)[2].

No início da década de 90, ficou demonstrado que a administração de imunoglobulina da hepatite B durante e depois do transplante previne a recorrência da hepatite no enxerto em significativa proporção de pacientes infectados pelo HBV. Em estudo multicêntrico europeu, a taxa de recorrência foi de 75% em pacientes que não usaram imunoglobulina da hepatite B ou a receberam por curto período e de 33% naqueles que a receberam por longo tempo[2]. A administração de imunoglobulina da hepatite B, a longo prazo, reduziu a taxa de recorrência a menos de 10% nos pacientes com hepatite fulminante e a menos de 30% nos com cirrose HBV-DNA negativos[2]. Contudo, não diminuiu a taxa de recorrência nos pacientes cirróticos HBV-DNA positivos[2]. Mais tarde ficou provado que, mesmo nesses doentes, é possível evitar a reinfecção do enxerto, desde que sejam utilizadas doses maiores de imunoglobulina da hepatite B[3]. Portanto, há evidências de que a taxa de recorrência de infecção depende do protocolo de administração de imunoglobulina da hepatite B utilizado.

Existem vários esquemas posológicos de administração de imunoglobulina da hepatite B[4,5]. Comumente é preconizado administrar, por via-intravenosa, 10.000 UI de imunoglobulina da hepatite B durante a fase anepática e 10.000 UI diariamente na primeira semana. As orientações sobre as dose subseqüentes são muito variáveis[3-6]. Entretanto, apesar de ser a imunoglobulina da hepatite B a droga mais eficaz para evitar recorrência de hepatite B, há limitações a seu uso. A primeira é que sua produção é limitada, o que a torna muito cara, e o medicamento deve ser administrado por via parenteral[9]. Por outro lado, a suspensão da droga após um ano de uso foi associada com reinfecção, o que sugere ser necessário utilizá-la continuadamente[10].

Recentemente, foram desenvolvidos agentes, denominados análogos de nucleosídios, capazes de inibir a replicação do HBV. Entre eles, um dos mais estudados é a lamivudina. É uma droga segura em diferentes grupos de pacientes com infecção crônica pelo HBV e capaz de suprimir a replicação viral (determinada, nesses estudos, por testes de hibridização líquida) em praticamente todos os casos[11-14]. Com a hipótese de que diminuindo a

Equipe Técnica: Guilherme Becker Sander, Paulo D. Picon, Karine Medeiros Amaral e Bárbara Corrêa Krug
Consultor: Ajácio Bandeira de Mello Brandão
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

replicação viral a níveis não detectáveis antes do transplante diminuiria a taxa de infecção recorrente, foram realizadas pesquisas avaliando o uso isolado de lamivudina na prevenção de reinfecção do enxerto. Grellier e colaboradores[12] demonstraram que 100 mg/dia de lamivudina, usados antes e depois do transplante, preveniu a recorrência da infecção, por um ano, em 90% dos 12 pacientes incluídos no protocolo. Posteriormente, o mesmo grupo publicou os resultados da pesquisa na qual acompanharam por tempo maior 17 pacientes submetidos a transplante hepático e que usaram apenas lamivudina para prevenção de infecção[15]. Onze pacientes (65%) sobreviveram até quatro anos (média de 36 meses) depois do transplante. Seis pacientes faleceram, sendo que em apenas dois a morte estava relacionada à infecção do enxerto pelo HBV. Outros estudos demonstraram que tratamento apenas com lamivudina é capaz de proteger parcialmente contra a recorrência da infecção[16-17].

Como tanto a terapia apenas com imunoglobulina da hepatite B quanto a com apenas com lamivudina apresentam taxa de insucesso de aproximadamente 20% após um ou dois anos de tratamento, foram desenvolvidas outras estratégias para profilaxia da reinfecção do enxerto pelo HBV.

Atualmente, acredita-se que a mais adequada seja a associação de imunoglobulina da hepatite B com lamivudina[18,19,20]. Markowitz e colaboradores[21] demonstraram que a administração profilática de lamivudina (150 mg/dia), iniciada antes do transplante e mantida após o mesmo, e de imunoglobulina da hepatite B (cerca de 200.000 UI no primeiro ano após o transplante) preveniu a recorrência da infecção pelo HBV em todos os pacientes (seguimento médio de 346 dias)[21]. Estudo retrospectivo coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos observou que, em pacientes que usaram essa associação (doses não especificadas), a taxa de recorrência foi de apenas 6% (seguimento médio de 16 meses)[22]. Mais recentemente, resultados preliminares de protocolos que utilizam a combinação de lamivudina com doses menores e/ou a via intramuscular de imunoglobulina da hepatite B evidenciam que esses regimes podem ser igualmente eficazes (ou seja, possibilitam baixas taxas de recorrência da infecção) e muito mais baratos[23-25]. Os pesquisadores australianos utilizaram as menores doses de imunoglobulina da hepatite B[25-26].

Em 1999, McCaughan e colaboradores[25] publicaram os resultados iniciais de estudo multicêntrico utilizando a associação de lamivudina com baixas doses de imunoglobulina da hepatite B, administrada pela via intramuscular, para pacientes com infecção pelo HBV com mutação na região pré-core. Não foi registrada reinfecção do enxerto em nenhum dos pacientes que receberam lamivudina antes do transplante (e a mantiveram depois) em associação com imunoglobulina da hepatite B, administrada por via intramuscular (400 UI no período pós-operatório imediato, diariamente por sete dias e uma vez por semana até a alta hospitalar; a seguir e indefinidamente, uma vez ao mês). Mais recentemente, o mesmo grupo publicou sua experiência com a adoção de esquema similar de profilaxia de infecção do HBV em um grupo de 37 enfermos[26]. Antes de iniciarem com lamivudina (100 mg/dia), todos os pacientes eram HBsAg positivos (19 HBeAg positivos) e 36 eram HBV-DNA positivos (HBV-DNA determinado por PCR, com limite de detecção de aproximadamente 200 cópias/ml). Lamivudina foi administrada em média 96 ± 10 dias antes do transplante. Na primeira semana após o transplante, todos receberam imunoglobulina da hepatite B, diariamente, por via intramuscular, em dois esquemas: 400 UI (20 pacientes) ou 800 UI (17 pacientes). Posteriormente, receberam a mesma dose de imunoglobulina da hepatite B intramuscular uma vez por mês. Cinco pacientes morreram no primeiro mês após o transplante de causas não relacionadas com o HBV. Os demais 32 pacientes foram acompanhados em média por 18,4 ± 12,1 meses. Na última avaliação, todos eram HBV-DNA negativos (determinado por PCR), e 31, também HBsAg negativos. Um paciente tornou-se HBsAg positivo (HBV-DNA negativo) seis meses depois do transplante.

Assim, neste protocolo, sugere-se adotar a experiência do grupo da Oceania que combina a administração de lamivudina com baixas doses de imunoglobulina da hepatite B, por via intramuscular.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

B18.0 ; B18.1 Hepatite Crônica B
B16.0 ; B16.2 Hepatite Aguda B com coma

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos no Protocolo candidatos a transplante hepático com uma das duas situações abaixo:
a) doença hepática terminal por hepatite crônica pelo vírus B, ou seja, com HBsAg (+);
b) hepatite fulminante por vírus B, ou seja, hepatite fulminante com anti-HBc IgM (+).

4. AVALIAÇÃO E TRATAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE

Nos pacientes crônicos com HBeAg (+), a quantificação do HBV-DNA será *opcional*. Para pacientes crônicos HBeAg (-), a quantificação do HBV-DNA será *obrigatória*.

4.1. Teste para Quantificação do HBV-DNA

O primeiro teste desenvolvido para quantificação molecular de HBV foi o de hibridização líquida, que fornecia resultados em pg/ml com limite de detecção de aproximadamente 1,5 pg/ml. Mais recentemente, técnicas de biologia molecular mais adequadas para quantificação de HBV passaram a ser utilizadas nos estudos clínicos[17]. Outra técnica, chamada de reação em tempo real quantitativa da cadeia de polimerase, tem sido utilizada para quantificação do vírus B e tem se mostrado muito sensível, acurada e com ampla faixa de linearidade (podendo medir de 400 a 10 bilhões de cópias sem distorções)[27,28,29], tendo combinado as boas características de outros testes[28]. Além disso, não depende de *kits* comerciais para a sua realização. Não há consenso sobre o ponto de corte a ser utilizado para definir replicação significativa e, assim, maior chance de reinfecção pelo vírus da hepatite B pós-transplante. Marzano *et al.*[30] obtiveram apenas 4% de reinfecção em uma série de 26 casos que utilizaram lamivudina e imunoglobulina da hepatite B como profilaxia e que, no momento do transplante, tinham carga viral abaixo de 10.000 cópias/ml (em uso de lamivudina), parecendo, portanto, que 10.000 cópias de HBV-DNA de soro pré-transplante seria um valor seguro. Outros estudos tentaram correlacionar a carga viral com a atividade da infecção[31,32,33], tendo mostrado que cargas virais abaixo de 50.000 a 100.000 cópias estão associadas com carreadores assintomáticos e que quantificações acima desses valores estão associadas com hepatite crônica ativa. Dessa forma, parece que valores de até 100.000 cópias/ml também são seguros e um número muito grande de pacientes poderia ser excluído da lista de transplantes se o valor utilizado for o de 10.000 cópias/ml. Neste protocolo, pacientes serão considerados aptos ao transplante quando tiverem quantificação do HBV-DNA inferior a 100.000 cópias/ml pela reação em tempo real quantitativa da cadeia de polimerase.

4.2. Pacientes crônicos com replicação viral: HBeAg (+) e/ou HBV-DNA (+) (acima do limite inferior de detecção do método)

Recomenda-se iniciar tratamento com lamivudina (100mg/dia) quando houver previsão de transplante para os próximos 3 meses (ou seja, quando o tempo médio de espera na lista de pacientes com o seu grupo sangüíneo menos o tempo em que o paciente está listado for igual a três meses). Os pacientes deverão repetir a quantificação do HBV-DNA a cada três meses ou quando estiverem na iminência do transplante (quando forem o primeiro da lista do seu grupo sangüíneo, por exemplo). Só deverão estar *ativos* na lista quando tiverem uma quantificação do HBV-DNA inferior a 100.000 cópias/ml com data dos últimos 4 meses. Os pacientes devem estar *afastados temporariamente por falta de condições clínicas* da lista se a quantificação do HBV-DNA mais recente for superior a 100.000 cópias/ml e *excluídos* da lista de espera se tiverem duas quantificações consecutivas do HBV-DNA, em uso de lamivudina, acima de 100.000 cópias/ml com intervalo de pelo menos três meses.

Observação: existem evidências de que pacientes com doença hepática crônica grave (Child-Pugh C) poderão melhorar seu *status* com o uso de lamivudina, ou seja, diminuir a pontuação do escore Child-Pugh e, eventualmente, ser excluídos da lista de espera para transplante[17,34]. Importante melhora pode ser registrada tão cedo quanto três meses, mas a maioria dos pacientes deve usar lamivudina por mais de seis meses para que seja observada uma melhora significativa[34]. Por outro lado, terapia apenas com lamivudina determina o surgimento de variantes, resistentes à droga, com a taxa de surgimento aumentando com a duração do tratamento[35]. Em geral, os mutantes do HBV surgem após 6 a 8 meses do início do tratamento[36]. Portanto, ambos os desfechos são relacionados ao tempo de uso da droga. Desconhece-se ainda o momento ideal para iniciar a administração da droga, havendo, contudo, a recomendação de não usá-la por um tempo superior a seis meses antes do transplante[36].



4.3. Pacientes crônicos sem replicação viral: HBV-DNA (-) (abaixo do limite inferior de detecção do método)

Não é recomendado o uso de lamivudina antes do transplante hepático. Opcionalmente, poderá ser utilizada somente a partir do momento no qual for iminente a realização do transplante (quando o paciente for o primeiro da lista, por exemplo).

4.4. Pacientes com hepatite fulminante pelo vírus B: anti-HBc IgM (+)

Sempre que possível, lamivudina deverá ser utilizada no período pré-transplante hepático.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não serão incluídos neste protocolo:

a) portadores de cirrose por vírus B com duas quantificações consecutivas do DNA-HBV (com intervalo mínimo de três meses), em uso de lamivudina, com mais 100.000 cópias/ml;
b) portadores de HIV, pela indução de resistência do HIV à lamivudina, quando expostos a esse medicamento nas doses preconizadas neste protocolo;
c) pacientes com menos de 12 anos, pois não existem estudos sobre segurança e eficácia de imunoglobulina da hepatite B e lamivudina em pediatria[37]. Sugere-se que, nessa faixa etária, as decisões de uso sejam tomadas caso a caso pelo Centro de Transplante e pelos Gestores Estaduais;
d) pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula da lamivudina;
e) pacientes com hipersensibilidade conhecida a imunoglobulina da hepatite B ou a qualquer componente de sua fórmula, com alergia a gama-globulina ou com anticorpos anti-imunoglobulina, com alergia a timerosal e com deficiência de IgA[38-39].

6. TRATAMENTO

6.1 Fármacos

- Lamivudina: comprimidos de 100 mg;
- Imunoglobulina da hepatite B: frascos ampolas com 100, 500, 600,1000 e 2000 UI.

6.2 Esquema de administração

- Lamivudina: comprimidos de 100 mg, administrados por via oral, não devendo ser utilizados por mais de 6 meses antes do transplante (idealmente 4 semanas). No pós-operatório imediato, assim que a via oral estiver disponível, administrar lamivudina na dose de 100 mg/dia (uso contínuo, para o resto da vida). A dose deve ser ajustada conforme a função renal do paciente[37].
- Imunoglobulina da hepatite B: recomenda-se a administração intramuscular de 800 UI de imunoglobulina da hepatite B no primeiro dia pós-operatório, seguida de 800 UI por via intramuscular, por dia, durante 7 dias. A seguir, a administração será semanal dessa mesma dose até a alta do paciente. Posteriormente, a periodicidade será mensal. Deverá ser dosado o título de anti-HBs mensalmente, antes de cada dose. Estando o título do anticorpo acima de 100 mUI/ml[39], deve-se aplicar 400 UI de imunoglobulina da hepatite B; se o título do anticorpo estiver abaixo de 100 mUI/ml, a dose deverá ser de 800 UI. Após três aplicações mensais consecutivas da mesma dose, esta dose pode ser utilizada nos meses subseqüentes sem a necessidade de novas dosagens de anti-HBs, sendo recomendada monitorização do anti-HBs a cada 6 meses para verificar a necessidade de ajuste da dose.

7. LOGÍSTICA

Na fase pré-transplante (enquanto o paciente espera doador), em nível ambulatorial, os medicamentos preconizados deverão ser fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde, por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais, devendo os candidatos ser, previamente, identificados pela respectiva Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos - CNCDO. No período da internação hospitalar (pré e pós-transplante, até a alta hospitalar), o fornecimento dos medicamentos preconizados é de responsabilidade do Centro Transplantador (hospital), devendo ser cobrados, em conformidade com seu código específico

constante da Tabela de Procedimentos do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS, na AIH emitida. Após a alta hospitalar, os medicamentos preconizados deverão ser fornecidos pela Secretaria Estadual de Saúde, por meio do Programa de Medicamentos Excepcionais.

8. EVOLUÇÃO E ACOMPANHAMENTO

Os pacientes deverão realizar, no primeiro ano, dosagens mensais de anti-HBs, ALT e AST. Após esse período, as dosagens podem ser espaçadas para cada 6 meses, se houver estabilização da dose de imunoglobulina da hepatite B (3 doses consecutivas iguais), sendo então mantida essa dose nos próximos meses. Sugere-se verificar o HBsAg a cada seis meses.

9. DESFECHOS ESPERADOS

Com o tratamento, esperam-se os seguintes desfechos:

- redução da taxa de recorrência do vírus B em enxertos de pacientes adultos transplantados por doenças hepáticas, agudas ou crônicas, associadas ao HBV, caracterizada pela ausência do HBsAg;
- aumento da taxa de sobrevida pós-transplante hepático em pacientes transplantados por doenças hepáticas causadas pelo HBV.

10. INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Se os pacientes vierem a ter HBsAg positivo, o manejo deverá ser feito caso a caso pelo Centro de Transplante, que deverá se comunicará com o Gestor Estadual. O paciente que se encontrar nessa situação será excluído do protocolo.

11. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Todo S, Demetris AJ, Van Thiel D, Tperman L, Fung JJ, Starlz TE. Orthotopic liver transplantation for patients with hepatitis B virus-related liver disease. Hepatology 1991; 13: 619-26.
2. Samuel D, Müller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, benhamou JP, et al and Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1993; 329: 1842-7.
3. Terrault NA, Zhou S, Combs C, Hahn JÁ, Lake JR, Roberts JP, et al. Prophylaxis in liver transplant recipients using a fixed dosing schedule of hepatitis B immunoglobulin. Hepatology 1996; 24: 1327-33.
4. Pruett TL, McGory R. Hepatitis B immune globulin: the US experience. Clin Transplantation 2000; 14 (Suppl.2): 7-13.
5. Krüger M. European hepatitis B immune globulin trials: prevention of recurrent hepatitis B after transplantation. Clin Transplantation 2000; 14 (Suppl.2): 14-9.
6. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg-positive patients. Lancet 1991; 337: 813-5.
7. Muller R, Gubernatis G, Farle M, Niehoff G, Klein H, Wittekind C, et al. Liver transplantation in HBs antigen (HBsAg) carriers: prevention of hepatitis B virus (HBV) recurrence by passive immunization. J Hepatol 1991; 13: 90-6.
8. McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, Stevenson WC, McCulloug CS, Dickson RC, et al. Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. Transplantation 1996; 61: 1358-64.
9. McGory R. Pharmaeconomic analysis of HBV liver transplant therapies. Clin Transplantation 2000; 14 (Suppl.2): 29-38.
10. Muller R, Samuel D, Fassati LR, Benhamou Jp Bismuth H, Alexander GJ. EUROHEP consensus on the management of liver transplantation for hepatitis B virus infection. J Hepatol 1994; 21:1140-3
11. Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1995; 333:1657-61
12. Grellier R, Mutimer D, Ahmed M, Brown D, Burroughs AK, Rolles K, McMaster P, et al. Lamivudine prophylaxis against reinfection in liver transplantation for hepatitis B cirrhosis. Lancet 1996; 348: 1212-15
13. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, et al. One year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study. N Engl J Med 1998; 339: 61-7
14. Perrillo R, Rakela J, Dienstag J, Levy G, Martín P, Wright T, Caldwell S, et al. Multicenter study of lamivudine therapy for hepatitis B after liver transplantation. Hepatology 1999; 29: 1581-6.

15. Mutimer D, Dusheiko G, Barret C, Grellier L, Ahmed M, Anschuetz G, et al. Lamivudine without HBIg for prevention of graft reinfection by hepatitis B: long-term follow-up. Transplantation 2000; 70: 809-15.
16. Malkan G, Cattral MS, Humar A, Al Asghar H, Greig PD, Hemming Related Articles, Lin AW, et al. Lamivudine for hepatitis B in liver transplantation. Transplantation 2000; 69: 1403-7.
17. Perrillo RP, Wrigth T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, Martin P, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 33: 424-32.
18. Terrault N. Management of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients: prospects and challenges. Clin Transplantation 2000; 14 (Suppl.2): 39-43.
19. Perrillo R, Kruger M, Sievers T. Post transplantation: emerging and future therapies. Sem Liver Dis 2000; 20 (Suppl.1): 13-7.
20. Shouval D, Samuel. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B graft reinfection following liver transplantation. Hepatology 2000; 32: 1189-95.
21. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, Markmann JF, Seu P, Yersiz H, Goss JA, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. Hepatology 1998;28:585-9
22. Fontana RJ, Keefe EB, Wright T, et al. Prevention of recurrent hepatitis B infection following liver transplantation: experience in 112 North-Americans patients [abstract]. Hepatology 1999; 30: 301A.
23. Yoshida EM, Siegfried RE, Partovi N, Scudamore CH, Chung SW, Frighetto L, Eggen HJ, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B infection with the use of combination lamivudine and low-dose hepatitis B immune globulin. Liver Transpl Surg 1999; 5:520-5
24. Yao FY, Osorio RW, Roberts JP, Poordad FF, Briceno MN, et al. Intramuscular hepatitis B immune globulin combined with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. Liver Transplant Surg 1999; 5: 491-6
25. McCaughan GW, Spencer J, Koorey D, Bowden S, Bartholomeusz, et al. Lamivudine therapy in patients undergoing liver transplantation for hepatitis B virus pre-core mutant-associated infection: high resistance rate in treatment of recurrence but universal prevention of used as prophylaxis with very-low dose hepatitis B immune globulin. Liver Transpl Surg 1999; 5: 512-9.
26. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DHG, Harley H and the Australasian Liver Transplant Study Group. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post transplantation hepatitis B. Liver Transpl 2000; 6: 429-33.
27. Brechtbuehl K, Whalley AS, Dusheiko GM, Saunders NA. A rapid real-time quantitative polymerase chain reaction for hepatitis B virus. J Virol Methods 2001; 93: 105-13.
28. Weinberger KM, Wiedenmann E, Böhm S, Jilg W. Sensitive and accurate quantitation of hepatitis B virus DNA using a kinetic fluorescence detection system (TaqMan PCR). J Virol Methods 2000; 85: 75-82.
29. Pas SD, Fries E, Man RA, Osterhaus ADME, Niesters HGM. Development of a quantitative real-time detection assay for hepatitis B virus DNA and comparison with two commercial assays. J Clin Microbiol; 38(8): 2897-901.
30. Marzano A, Salizzoni M, Debernardi-Venon W, Smedile A, Franchello A, Ciancio A, et al. Prevention of hepatitis B virus recorrence after liver transplantation in cirrhotic patients treated with lamivudine and passive immnuoprophylaxis. J Hepatol 2001; 34: 903-10.
31. Niitsuma H, Ishii M, Miura M, Kobayashi K, Toyota T. Low level hepatitis B viremia detected by polymerase reaction accompanies the absence of Hbe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. Am J Gastroenterol 1997; 92(1):119-23.
32. Kessler H, Preininger S, Stelzl E. Identification of different states of hepatitis B virus infection with a quantitative PCR assay. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7(2): 298-300.
33. Jardi R, Rodriguez F, Costa MBX. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in serum by a new real-time fluorescence PCR assay. J Viral Hepat 2001; 8:465-71.
34. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. J Hepatol 2000; 33: 301-7.
35. Leung NWY, Lai CL, Chang TT, Guan R, Lee CM, Ky NG, et al. Three year lamivudine therapy in chronic HBV [abstract]. J Hepatol 1999; 30 (suppl 1): 59.
36. Rizzetto M. Marzano A. Post transplantation prevention and treatment of recurrent hepatitis B. Liver Transpl 2000; 6 (suppl 2): S47-S51.
37. Physicians Desk Reference. Medical Economics Co., 55th edition, 2001, pp. 872-3, 1377-80.
38. Lacy C. Hepatitis B immune globulin: Drug information. In: Uptodate online 9.3 (www.uptodate.com), 2002.
39. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. Hepatology 2000; 32 (6): 1189-95.

Ficha Farmacoterapêutica

Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático - Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?
☐ insuficiência renal ➔ Deve ser feito ajuste de dose de lamivudina
☐ outras _____

2.2. Faz uso de outras medicações ? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

2.3. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos valores laboratoriais

Exames	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês
Data							
Anti-HBs							
ALT							
AST							
HBsAg		XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	

Exames	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data						
Anti-HBs						
ALT						
AST						
HBsAg	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	XXXXXXX	

* Se houver estabilização da dose de imunoglobulina, as dosagens podem ser espaçadas para 6 meses.

3.1. Anti-HBs > 100 UI?
- ✓ sim ➔ Dose de imunoglobulina da hepatite B deve ser de 400 UI/mês
- ✓ não ➔ Dose de imunoglobulina da hepatite B deve ser de 800 UI/mês

3.2. Apresentou valores alterados?
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente
- ✓ não ➔ Dispensar

3.3. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas: 1)dor de cabeça, 2)insônia, 3)cansaço, 4)dores pelo corpo, 5)náuseas, 6)vômitos, 7)dor abdominal, 8)diarréia, 9)formigamentos, 10)infecções respiratórias, 11)tonturas, 12)depressão, 13)febre, 14)calafrios, 15)vermelhidão da pele, 16)diminuição de apetite, 17)azia, 18)dores musculares e articulares, 19)sangramentos, 20)amarelão, 21)perda de cabelo, 22)reações de hipersensibilidade, 25)doenças infecciosas

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.4. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

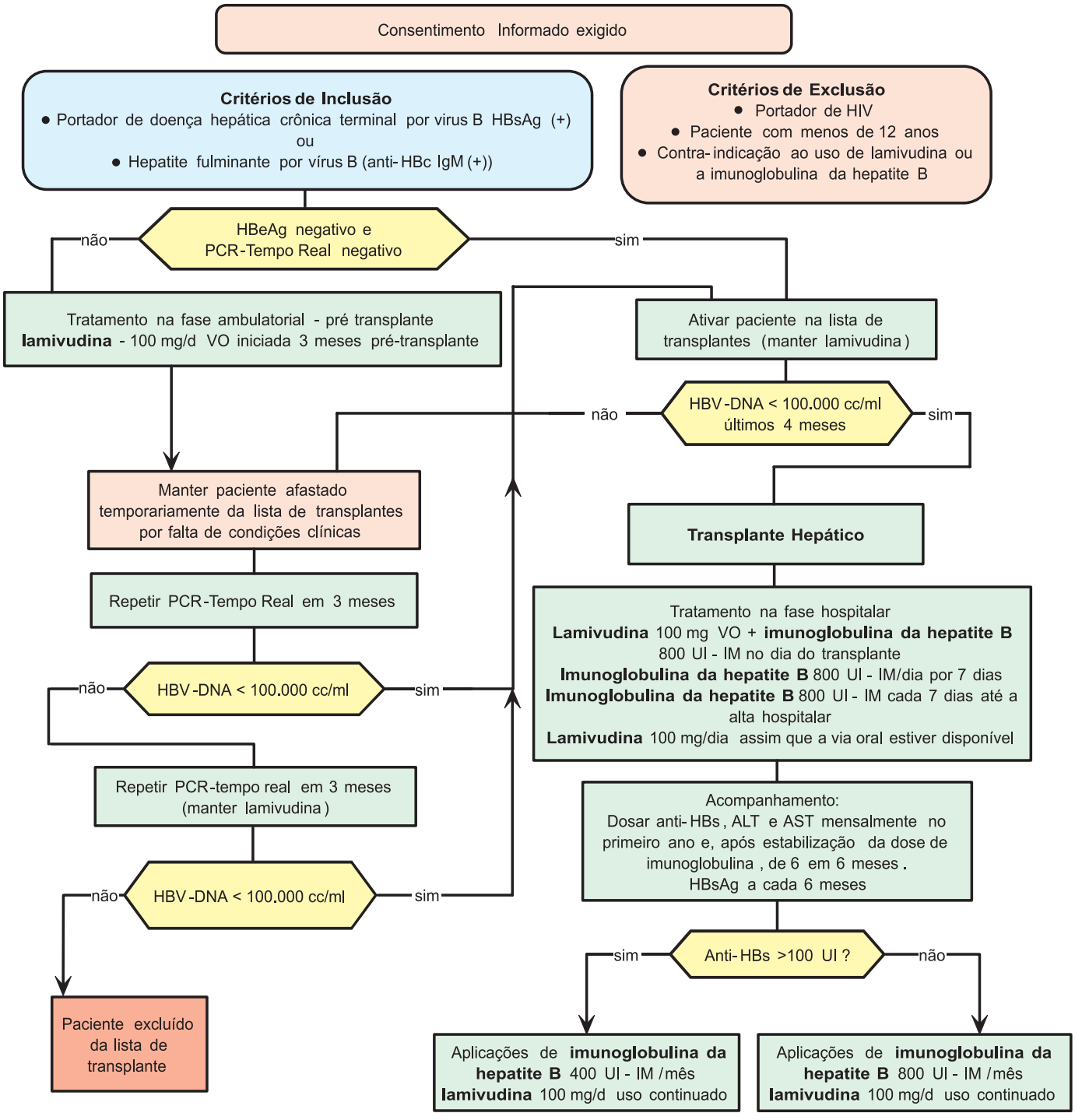
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:



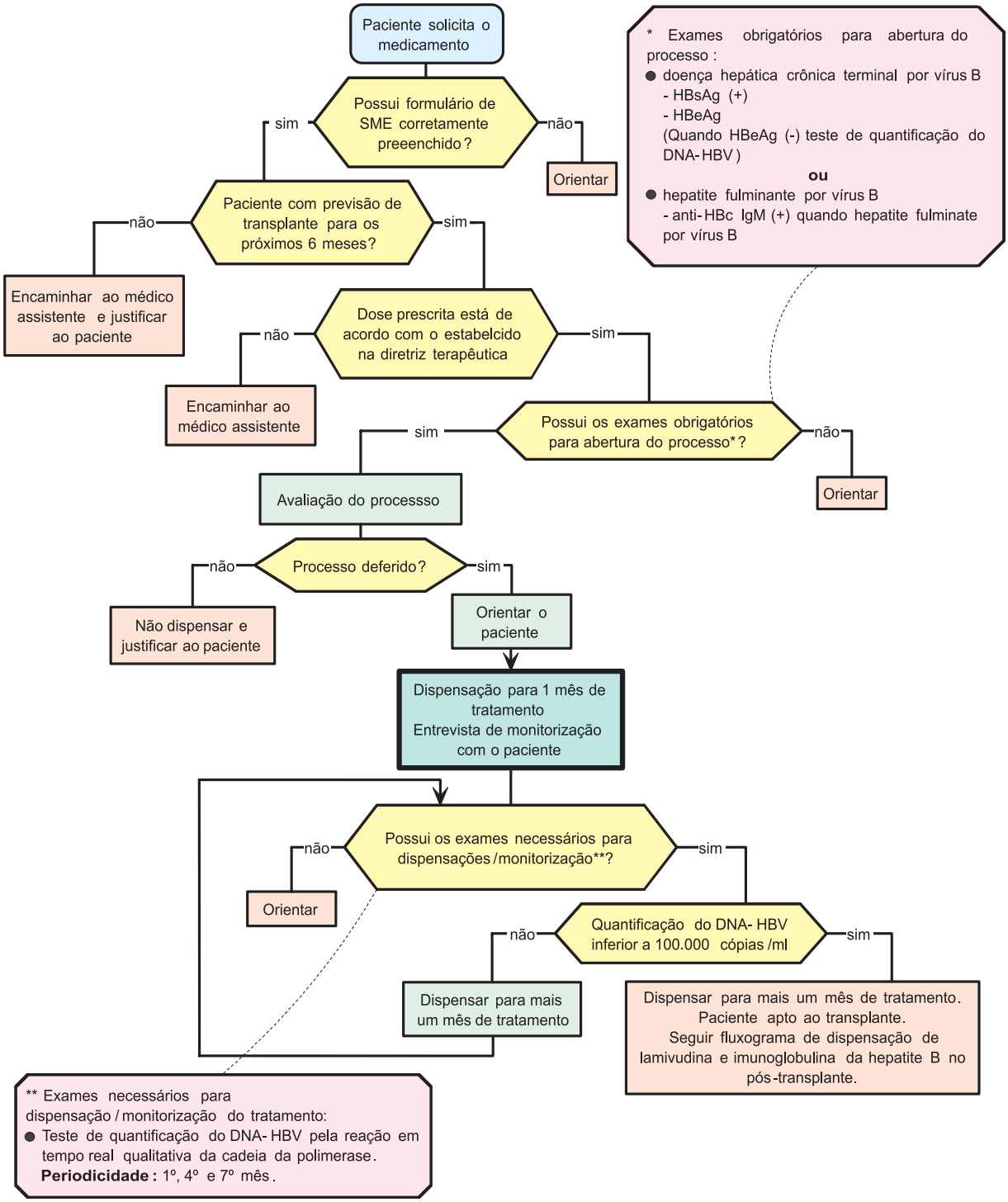
Fluxograma para Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático
Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B



Fluxograma de Dispensação de Lamivudina (pré-transplante)

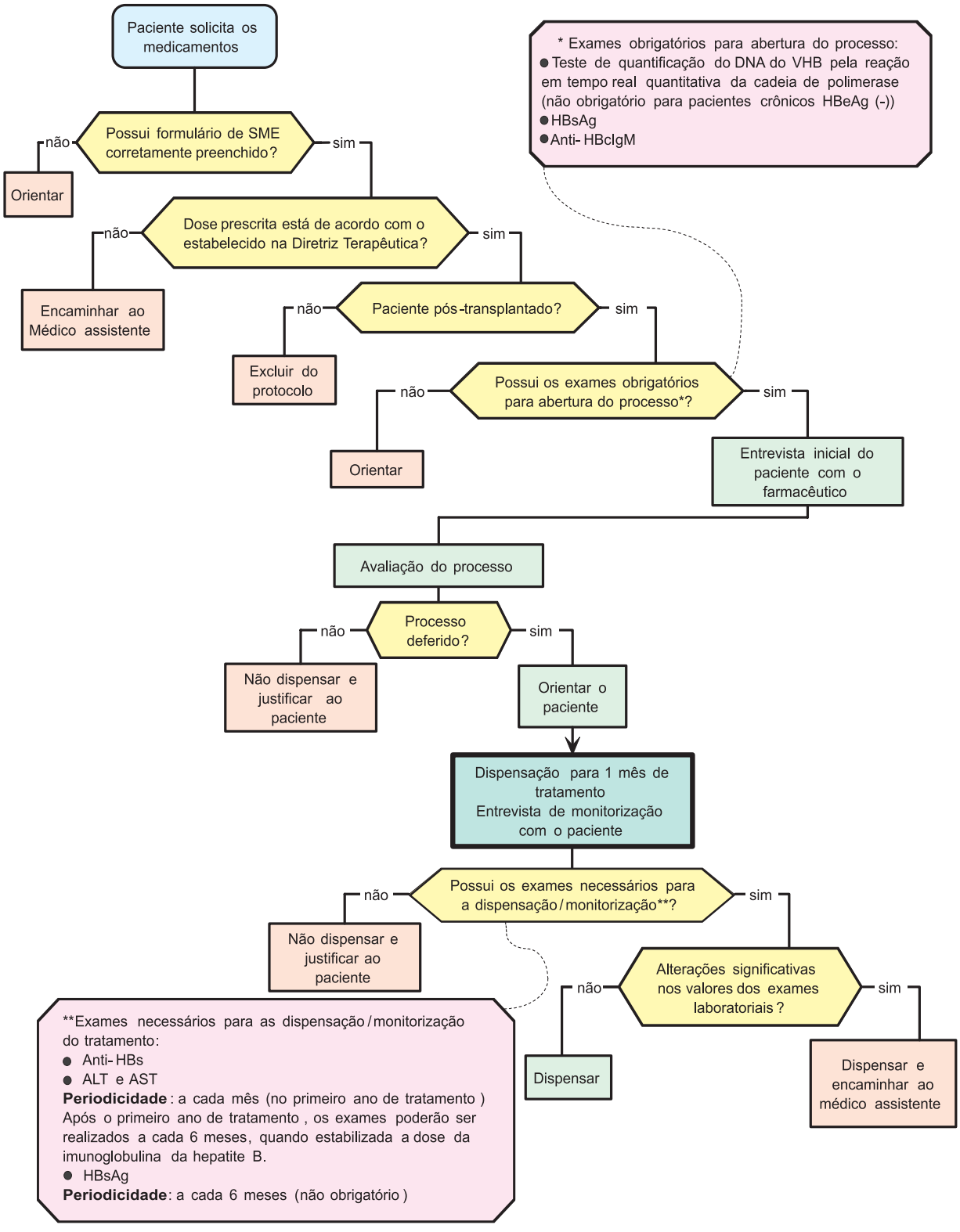
Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático

Obs: Pacientes em uso de lamivudina que apresentarem teste de quantificação do HBV-DNA acima de 100.000 cc/ml após 2 quantificações consecutivas com intervalo de 3 meses deverão ser considerados sem condições clínicas para o transplante hepático e tratados de acordo com o Protocolo Diretrizes Terapêuticas da Hepatite Viral Crônica B



Fluxograma de Dispensação de Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B

Profilaxia da Reinfecção pelo Vírus da Hepatite B Pós-Transplante Hepático



Guia de Orientação ao Paciente

☐ Lamivudina ☐ Imunoglobulina da Hepatite B

ESTE É UM GUIA SOBRE OS MEDICAMENTOS QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO ESSAS ORIENTEAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO AGE NO SENTIDO DE DIMINUIR A EVOLUÇÃO DA DOENÇA HEPATITE B E PROPORCIONAR CONDIÇÕES ADEQUADAS NO PRÉ E PÓS-TRANSPLANTE DE FÍGADO.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

☐ **LAMIVUDINA**: pode ser mantida fora do refrigerador, à temperatura ambiente (25°C). Guarde protegido do calor, ou seja, evitar lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

☐ **IMUNOGLOBULINA DA HEPATITE B**: guarde no refrigerador, mas lembre-se de que não deve ser congelada.

- Mantenha todos os medicamentos fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE ADMINISTRAR OS MEDICAMENTOS

☐ **LAMIVUDINA**:

- Tome o comprimido de lamivudina inteiro, sem triturar ou mastigar, com um copo de água. Se você estiver utilizando a solução de lamivudina, sempre utilize o mesmo medidor e cuide para tomar a quantidade certa.
- Não faz diferença tomar antes, durante ou após as refeições.
- É importante manter os horários regulares para tomar o medicamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não** tome **a dose dobrada.**

☐ **IMUNOGLOBULINA DA HEPATITE B**:

- Observe as normas básicas para aplicação da injeção; procure orientação de um profissional de enfermagem.
- A injeção de Imunoglobulina da hepatite B deve ser feita por via intramuscular, no glúteo ou no braço.
- A dose deve ser ajustada pelo médico, conforme resultados dos exames laboratoriais. Fique atento para não tomar dose errada.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam reações desagradáveis.

☐ **LAMIVUDINA**: Efeitos adversos comuns incluem dor de cabeça, insônia, cansaço, dores pelo corpo, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarréia, formigamentos, infecções de ouvido, nariz e garganta. Também podem ocorrer tonturas, depressão, febre, calafrios, vermelhidão da pele, diminuição de apetite, azia, dores musculares e articulares.

☐ **IMUNOGLOBULINA DA HEPATITE B**: Efeitos adversos comuns incluem dores musculares, dor de cabeça, dor e sensibilidade no local da injeção. Também podem ocorrer calafrios, cansaço, náuseas, vômitos, diarréia, dores articulares, febre, vermelhidão, reações de hipersensibilidade incluindo urticária, inchaço.

- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento. Comunique-se com o seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do seu organismo ao medicamento seja conhecida, pois pode ocorrer tontura e fraqueza.
- Comunique seu médico imediatamente em caso de gravidez.

5. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização de exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo, permitindo ajuste da dose, conforme a necessidade.

6. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Procure orientação de um profissional de saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

7. PARA RECEBER MAIS MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  – receita médica;
  – documento de identidade.

No período de pré-transplante:

Exames laboratoriais (no 1°, 4° e 7° mês): Teste de quantificação do DNA-HBV pela reação em tempo real quantitativa da cadeia de polimerase

No período de pós-transplante:

A cada mês (no primeiro ano de tratamento):

- Anti-HBs
- ALT e AST

A cada 6 meses:

- HBsAg

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

IMPORTANTE: LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR IMUNOGLOBULINA DA HEPATITE B DA FARMÁCIA ATÉ SUA CASA.

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

Termo de Consentimento Informado

Lamivudina e Imunoglobulina da Hepatite B

Eu_____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso dos medicamentos **lamivudina** e **imunoglobulina da hepatite B**, em associação, para a **profilaxia da reinfecção pelo vírus da hepatite B pós-transplante hepático**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico_____(nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que a associação de lamivudina e imunoglobulina da Hepatite B pode trazer os seguintes benefícios:

- redução da taxa de recorrência do vírus B em pacientes transplantados;
- aumento da taxa de sobrevida pós-transplante em portadores de cirrose por vírus B.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos classificados na gestação como categoria C (significa que risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- medicamentos contra-indicados para pacientes com hipersensibilidade conhecida a lamivudina ou a imunoglobulina da hepatite B ou a qualquer dos componentes de suas fórmulas, em pacientes com alergia a gamaglobulina ou com anticorpos antiimunoglobulina, pacientes alérgicos a timerosal e pacientes com deficiência de IgA;
- a segurança da imunoglobulina da hepatite B em pacientes pediátricos não está estabelecida;
- ajuste da dose deve ser feito de acordo com a função renal (lamivudina);
- a lamivudina não é recomendada durante a amamentação;
- o uso inadvertido de lamivudina em monoterapia na dose de 100 mg/dia em pacientes infectados pelo HIV pode resultar em rápida emergência de resistência do HIV ao medicamento;
- a segurança da lamivudina ainda não foi testada em pacientes com insuficiência hepática e pacientes transplantados, assim como em casos tratados por mais de 1 ano;
- principais efeitos adversos da lamivudina são:
  - dor de cabeça, insônia, cansaço, dores pelo corpo, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarréia, formigamentos, infecções de ouvido, nariz e garganta;
  - tonturas, depressão, febre, calafrios, vermelhidão da pele, diminuição de apetite, dispepsia, azia, elevação de amilase, diminuição das células brancas do sangue, diminuição das células vermelhas do sangue, elevação de transaminases hepáticas, dores musculares e articulares;
  - raramente ocorrem pancreatite, anemia, acidose lática (com aumento do fígado e esteatose), diminuição da quantidade de plaquetas do sangue, hiperbilirrubinemia (amarelão), perda de cabelo;
  - piora do quadro clínico, com alteração dos exames laboratoriais após suspensão do medicamento.
- Principais efeitos colaterais da imunoglobulina da hepatite B são:
  - dores musculares, dor de cabeça, dor e sensibilidade no local da injeção, rubor, calafrios, cansaço, náuseas, vômitos, diarréia, dores articulares, febre, letargia, eritema;

- por ser produzida a partir de plasma humano e, como qualquer produto de origem humana, tem o risco potencial de transmitir agentes infecciosos, podendo provocar doenças infecciosas;
- reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, angioedema e, mais raramente, reações anafiláticas;
- por ser administrada por via intramuscular, seu uso em pacientes com deficiências de coagulação ou trombocitopenia pode causar hematomas, devendo ser indicada apenas se os benefícios esperados são maiores que os riscos.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos – no hospital, no período da internação hospitalar e na Secretaria Estadual de Saúde, no período ambulatorial – e a outra via com o paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Retocolite Ulcerativa

Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina

Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002.



1. INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa é uma doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon[1]. A doença sempre afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas[2].

Dessa maneira, os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmóide), com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite)[2].

Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por 2 anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das outras agudizações[2].

A doença pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos e muitos estudos mostram um segundo pico de incidência nos idosos[1].

A América Latina como um todo é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os EUA, Reino Unido e Austrália[1].

As manifestações clínicas mais comuns são diarréia, sangramento retal, eliminação de muco nas fezes e dor abdominal. Deve-se sempre excluir causas infecciosas. O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos. Como o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença, a retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas, devendo ser realizada de preferência sem preparo do intestino e evitando-se a insuflação excessiva de ar se inflamação acentuada estiver presente. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, se possível, pois pode desencadear um quadro de megacólon tóxico[1].

A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts[3], úteis na definição terapêutica.

As agudizações são classificadas em três categorias:

a) leve: menos de 3 evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular normal;

b) moderada: mais de 4 evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico;

c) grave: mais de 6 evacuações por dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30. Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

Equipe Técnica: Guilherme Becker Sander, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Carlos Fernando Magalhães Francesconi
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

O tratamento compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticóides e imunossupressores, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão, sendo o maior objetivo reduzir a sintomatologia[2].

O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticóides. A sulfasalazina mostrou-se eficaz no tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em ensaio clínico randomizado da década de 60[4]. Metanálises dos ensaios clínicos que usaram mesalazina na retocolite ulcerativa ativa mostraram igual eficácia da sulfasalazina e da mesalazina e superioridade em relação ao placebo[5-6]. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina na proctite e enema de mesalazina para a proctossigmoidite, foi reavaliada em duas metanálises que mostraram que a terapia tópica é superior à oral na doença distal[7-8]. Enemas de corticóide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, embora sejam menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina[8,9]. Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem alternativamente usar prednisona na dose de 40 mg/dia, por via oral[10]. Sugere-se o tratamento empírico de estrongilóides antes do início do tratamento com prednisona. Os pacientes que não respondem completamente ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de azatioprina[10-11].

Pacientes com doença ativa grave ou refratários à terapia oral devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticóide intravenoso[1,3,10]. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu emprego[10,12,13].

Pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências. Em metanálise[14] dos ensaios clínicos que utilizaram mesalazina para manutenção da remissão em retocolite ulcerativa, concluiu-se que a mesalazina por via oral é superior ao placebo, mas inferior à sulfasalazina por via oral. Os pacientes com proctite ou proctossigmoidite podem alternativamente ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina[15].

Apesar de ser uma doença mais prevalente nos não fumantes, não se deve encorajar os pacientes a iniciarem a fumar. Também não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina possa ser útil no manejo desta doença.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

K51.- Colite Ulcerativa

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com retocolite ulcerativa em uma das situações abaixo:

a) com doença intestinal ativa;

b) em remissão clínica.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos os pacientes em uma das situações abaixo:

a) menos de 12 anos de idade;

b) contra-indicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo;

c) discordância dos termos do Consentimento Informado.

5. TRATAMENTO E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

5.1.Tratamento da Proctite e Proctossigmoidite Leve a Moderada

Pacientes com proctite leve a moderada devem ser tratados com um supositório de mesalazina de 1 g por dia[7] durante a fase aguda. Pacientes com proctossigmoidite devem ser tratados com enemas de mesalazina de 1 g/dia. Os pacientes intolerantes ou que não tiverem condições de aderir à terapia por via retal podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite. Obtida a remissão dos sintomas, os pacientes deverão ser manejados de acordo com o item 5.4 Manutenção da remissão clínica.

5.2. Tratamento da Colite Esquerda e da Pancolite Leve a Moderada

Inicia-se com sulfasalazina 500 mg/dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a

tolerância do paciente, para atingir 2 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 4 g). Os pacientes que desenvolverem reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 6 em 6 horas por via oral. Após melhora, as doses devem ser reduzidas: sulfasalazina, reduzir para 1 g de 12 em 12 h; mesalazina, reduzir para 800 mg de 12 em 12 h.

Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona na dose de 40 mg por dia, por via oral, sendo que, após a melhora, esta dose deve ser reduzida 5-10 mg por semana até 20 mg por dia, reduzindo-se então 5 mg por semana até 5 mg por dia e, após, reduzindo-se 2,5 mg por semana até a retirada completa. Em casos que responderem apenas parcialmente à prednisona, ou em que não se consiga reduzir a dose do corticóide sem recaídas, deve-se iniciar o uso de azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Casos refratários a essa terapia devem ser tratados como sendo doença grave.

5.3.Tratamento da Doença Grave

Os pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas acima, da mesma forma que os pacientes com doença grave, devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg IV de 8 em 8 h por 7 a 10 dias[10].

Se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina IV em centros especializados com seu uso ou com colectomia de urgência. Deve-se evitar o uso narcóticos ou de medicações com efeito anticolinérgico. Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite leve a moderada.

5.4. Manutenção da Remissão Clínica

Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais devem fazer terapia de manutenção por via oral[1,10].

Inicia-se com sulfasalazina 500 mg por dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir 1 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 2 g).

Em casos que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina pode-se utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 12 em 12 horas, por via oral.

Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticóide sem nova recidiva pode-se iniciar azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Para pacientes que necessitam do uso continuado de azatioprina/6-mercaptopurina por longos períodos deve ser considerada a possibilidade de se realizar colectomia, como forma de evitar as complicações do uso continuado[10].

Em pacientes com proctite ou proctossigmoidite, alternativamente aos aminossalicilatos por via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de liberação lenta de mesalazina 1g 3 vezes por semana[8,10,15,16]. Pacientes que tiverem agudização em uso de supositórios 3 vezes por semana devem passar a usá-los diariamente[16].

6. SITUAÇÕES ESPECIAIS

6.1. Pacientes Pediátricos

Existem poucos estudos controlados que avaliem o tratamento da retocolite ulcerativa em crianças. O tratamento em pacientes com menos de 12 anos deve ser realizado em centros de referência estabelecidos pelo Gestor Estadual, e qualquer tratamento que difira das linhas gerais deste Protocolo deve ter aval e justificativa de dois especialistas. Deve-se evitar o uso prolongado de corticóides, devendo-se sempre tentar o seu emprego em dias alternados para minimizar o retardo de crescimento induzido por esses medicamentos. Levando-se em conta essas ressalvas e o ajuste das doses pelo peso, o tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos. As doses máximas são as mesmas para adultos em cada situação clínica. Recomendam-se as seguintes doses[17]:

- sulfasalazina: 50-75 mg/kg por dia, divididos em 2 a 4 tomadas;
- mesalazina: 30-50 mg/kg por dia, divididos em 3 a 4 tomadas;
- prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial) divididos em 1 ou 2 doses;
- azatioprina: 2-2,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- 6-mercaptopurina: 1-1,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- ciclosporina: 4-6 mg/dia, infusão contínua ou em 2 tomadas diárias.

6.2. Mulheres Grávidas e Nutrizes

A sulfasalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. A taxa de malformações com seu uso é quase igual à da população em geral[18]. Deve ser utilizada com cautela em pacientes amamentando[19].

A mesalazina é considerada segura durante a gestação e pode ser uma alternativa para pacientes em uso de sulfasalazina que estejam planejando gestar. Aconselha-se cautela no seu emprego durante a gestação[19].

Os corticóides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, parecendo razoável utilizar aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona[18].

Não há estudos definitivos sobre a segurança da azatioprina durante a gestação, contudo a maioria dos estudos parece demonstrar que ela é segura[18]. Dúvidas quanto a sua segurança existem também para os usuários homens que estejam planejando ter filhos. O risco deve ser pesado contra a importância de sua manutenção. A medicação deve ser suspensa pelo menos 3 meses antes da concepção nos pacientes (homens e mulheres) que decidirem não se submeter ao risco teratogênico. Pacientes que estejam usando azatioprina não devem amamentar[19].

A ciclosporina tem, provavelmente, o mesmo nível de segurança da azatioprina, e sua relação risco-benefício parece ser favorável ao seu uso em pacientes com colite grave refratária ao corticóide como meio de evitar cirurgias de urgência[18]. Seus níveis séricos devem ser cuidadosamente monitorizados, pois, em níveis elevados, associa-se ao desenvolvimento de dano tubular renal nos conceptos em experimentos animais[18]. Pacientes que estiverem utilizando ciclosporina não devem amamentar[19].

6.3. Pacientes com Bolsa Ileal

Pacientes com bolsa ileal e que estejam sintomáticos devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da retocolite ulcerativa.

6.4. Pacientes com Manifestações Extra-Intestinais Significativas

Pacientes com pioderma gangrenoso, fosfatase alcalina elevada, icterícia ou qualquer outro sinal de colestase devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da retocolite ulcerativa.

7. APRESENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

- sulfasalazina: comprimidos de 500 e 800 mg
- mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1000 mg; enemas de 1 e 3 g
- hidrocortisona: frasco-ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg
- prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg
- azatioprina: comprimidos de 50 mg
- 6-mercaptopurina: comprimidos de 50 mg
- ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/ml; ampolas com 50 e 250 mg

8. EVOLUÇÃO E ACOMPANHAMENTO

Não há indicação do acompanhamento da atividade da doença por métodos endoscópicos, pois a melhora endoscópica não é o objetivo primário do tratamento. Os pacientes devem evitar o uso de antiinflamatórios não-esteróides, que podem agravar as manifestações da retocolite ulcerativa[20].

Antes do início da sulfasalazina, deve-se realizar hemograma, testes hepáticos, creatinina e exame qualitativo de urina. Estes exames devem ser repetidos a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses, após, mensalmente no segundo e terceiro meses e, a seguir, trimestralmente ou quando clinicamente indicado[19].

Durante o uso de mesalazina, recomenda-se dosagens antes do tratamento e, após, periodicamente, de uréia, creatinina e exame qualitativo de urina[21], pois pacientes com insuficiência renal têm maiores chances de desenvolver nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Valores de ALT, AST, bilirrubinas e fosfatase alcalina podem elevar-se durante o tratamento, mas usualmente normalizam mesmo com a continuidade da terapia[21]. A incidência de hepatite é rara[21].

Para pacientes em uso de corticóides, recomendam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum[21]. Para pacientes em uso de corticóides por períodos superiores a 6 semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica[21].

A azatioprina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia severas. Hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente[19]. Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Aparentemente não há relação da neutropenia com o efeito benéfico do tratamento, e a dose de azatioprina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos[19,22]. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e, depois, trimestralmente.

A ciclosporina deve ter a dose ajustada conforme seus níveis séricos, que, após, devem ser monitorizados regularmente. A ciclosporina é nefrotóxica, principalmente em idosos e em usuários de outras drogas nefrotóxicas, e também tem efeito hipertensivo. Dosagens de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitos antes do tratamento em pelo menos 2 ocasiões e, após o início do tratamento, a cada 15 dias durante os primeiros 3 meses de uso e, a seguir, mensalmente se o paciente estiver estável[19]. Nessas ocasiões também devem ser realizados hemograma, dosagens de ácido úrico, potássio, lipídios e magnésio. A ciclosporina deve ser reduzida de 25-50% se houver alteração relevante em algum desses valores em relação aos níveis pré-tratamento. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave, a ciclosporina deve ser suspensa[19].

9. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Em pacientes com doença ativa, os benefícios esperados são remissão dos sintomas e manutenção deste estado por pelo menos 6 meses;
- Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. Espera-se que os medicamentos em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem considerados efetivos.

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. 6th edition. Philadelphia, WB Saunders Co. 1998.
2. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. BMJ 2000;320:1119-23.
3. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: Final report of a therapeutic trial. BMJ 1955;2:1041.
4. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, Petrie A. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. Gut 1964;5:437-42.
5. Sutherlan L, May G, Shaffer EA. Sulphasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. American College of Physicians 1993;118:540-49.
6. Sutherland L, Roth D, Beck P. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
7. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. Aliment Pharmacol Ther 1995;9:293-300.
8. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. Am J Gastroenterol 2000;5:1263-76.
9. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 1997;40:775-81.
10. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. Am J Gastroenterol 1997;92:204-11.
11. Adler DJ, Burton K. The Therapeutic Efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1990;85:717-22.

12. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt Irwin, Bauer Joel, Galler Greg, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. NEJM 1994;330:1841-45.
13. D´Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Acker FV, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. Gastroenterology 2001;120:1323-29.
14. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for the maintenance of remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 1,2002. Oxford: Update Software.
15. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, Lancia C, Quattrone P, Giannattasio F, et al. 5-Aminosalicylic Acid Suppositories in the Maintenance of Remission in Idiopathic Proctitis or Proctosigmoiditis: a Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. Am J Gastroenterol 1990;85:1079-82.
16. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud J-C. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomized double blind placebo controlled multicenter study. Gut 1998;42:195-99.
17. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:445-58.
18. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Inflammatory Bowel Diseases 2001:7:146-57.
19. PDR - Physician's Desk Reference, 55th edition, Medical Economics Company. 2001.
20. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:1949-54.
21. Drug Information for the Health Care Professional. 21th edition, Micromedex – Thompson Health Care. 2001.
22. Campbell S, Ghosh S, Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? Eur J Gastroenterol 2001:13:1073-76.

Ficha Farmacoterapêutica

Retocolite Ulcerativa - Sulfasalazina, Mesalazina, Azatioprina/6-Mercaptopurina, Ciclosporina

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Diagnóstico clínico (coletar esta informação na SME; detalhamento do tratamento vide Diretriz Terapêutica):

☐ **Proctite leve a moderada** ➔ Tratamento recomendado com supositório de mesalazina de 1g/dia durante a fase aguda (alternativamente pode ser tratada como colite esquerda).

☐ **Proctossigmoidite leve a moderada** ➔ Tratamento recomendado com enema de mesalazina de 1g/dia (alternativamente pode ser tratada como colite esquerda).

☐ **Colite esquerda e pancolite leve a moderada** ➔ Tratamento recomendado com sulfasalazina (ou mesalazina em pacientes com efeitos adversos sérios à sulfasalazina) ou prednisona por via oral. Azatioprina/6-mercaptopurina poderão ser utilizadas em casos que responderem parcialmente a prednisona ou em que não se consiga reduzir a dose do corticóide sem recaídas.

☐ **Doença grave** ➔ Hidrocortisona 100 mg de 8 em 8 horas por via intravenosa, por 7 a 10 dias (em ambiente hospitalar). Ciclosporina deve ser empregada nos casos em que não houve melhora com hidrocortisona. Prednisona deve ser empregada em substituição a hidrocortisona após melhora clínica, seguindo o tratamento preconizado para pancolite leve a moderada.

☐ **Tratamento de manutenção** ➔ Sulfasalazina (ou mesalazina em pacientes com efeitos adversos sérios à sulfasalazina) por via oral ou supositório de liberação lenta de mesalazina. Em casos específicos, pode-se utilizar azatioprina/6-mercaptopurina.

2.2. É gestante ou está amamentando?

☐ não

☐ sim ➔ Tratamento recomendado de acordo com o item 6.2 da Diretriz Terapêutica. Orientar sobre o risco-benefício do medicamento prescrito sobre a gestação e amamentação.

2.3. Para azatioprina e ciclosporina: Encontra-se em idade fértil (homens e mulheres)?

☐ não

☐ sim ➔ Orientar sobre a necessidade da anticoncepção e risco-benefício destes medicamentos sobre a gestação.

2.4. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

_____

2.5. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Com prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Sem prescrição médica

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tempo de tratamento

Obs: Orientar o paciente a evitar o uso de antiinflamatórios não-esteroidais (podem agravar manifestações da doença)

2.6. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Reações apresentadas

2.7. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não ☐ sim ➔ Com que freqüência?_____

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais (verificar exames necessários para cada medicamento no ***Fluxograma de dispensação***) Medicamento: _____

Exames								
Data								
Inicial								
1° mês								
2° mês								
3° mês								
4° mês								
5° mês								
6° mês								
7° mês								
8° mês								
9° mês								
10° mês								
11° mês								
12° mês								

3.1. Apresentou valores alterados?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente

3.2. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas ?
- ✓ não ➔ Dispensar
- ✓ sim ➔ Dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

Mesalazina/Sulfasalazina: 1) dor de cabeça, 2) dores articulares, 3) febre, 4) coceiras, 5) erupções cutâneas, 6) sensibilidade aos raios solares, 7) perda de cabelo, 8) dor no ossos, 9) dores abdominais, 10) náuseas, 11) vômitos, 12) perda de apetite, 13) diarréia, 14) fezes com sangue, 15) tonturas, 16) rinite, 17) cansaço, 18) sangramentos, 19) falta de ar, 20) tosse, 21) dificuldade para engolir.

Azatioprina:1) náuseas, 2) vômitos, 3) diarréia, 4) dor abdominal, 5) fezes com sangue, 6) febre, 7) calafrios, 8) diminuição do apetite, 9) vermelhidão da pele, 10) perda de cabelo, 11) aftas, 12) dores articulares, 13) problemas de visão, 14) falta de ar, 15) pressão baixa.

Ciclosporina: 1) disfunção renal, 2) tremores, 3) aumento da quantidade de pêlos no corpo, 4) pressão alta, 5) hipertrofia gengival, 6) formigamentos, 7) dor no peito, 8) infarto do miocardio, 9) batimentos rápidos do coração, 10) convulsões, 11) confusão, 12) ansiedade, 13) depressão, 14) fraqueza, 15) dores de cabeça, 16) unhas e cabelos quebradiços, 17) coceira, 18) acne, 19) náuseas, 20) vômitos, 21) perda de apetite, 22) gastrite, 23) úlcera péptica, 24) soluços, 25) inflamação na boca, 26) dificuldade para engolir, 27) hemorragia, 28) prisão de ventre, 29) desconforto abdominal, 30) calorões, 31) dores no corpo, 32) disfunção respiratória, 33) sensibilidade aumentada à temperatura, 34) reações alérgicas, 35) ginecomastia.

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.3. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?
☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

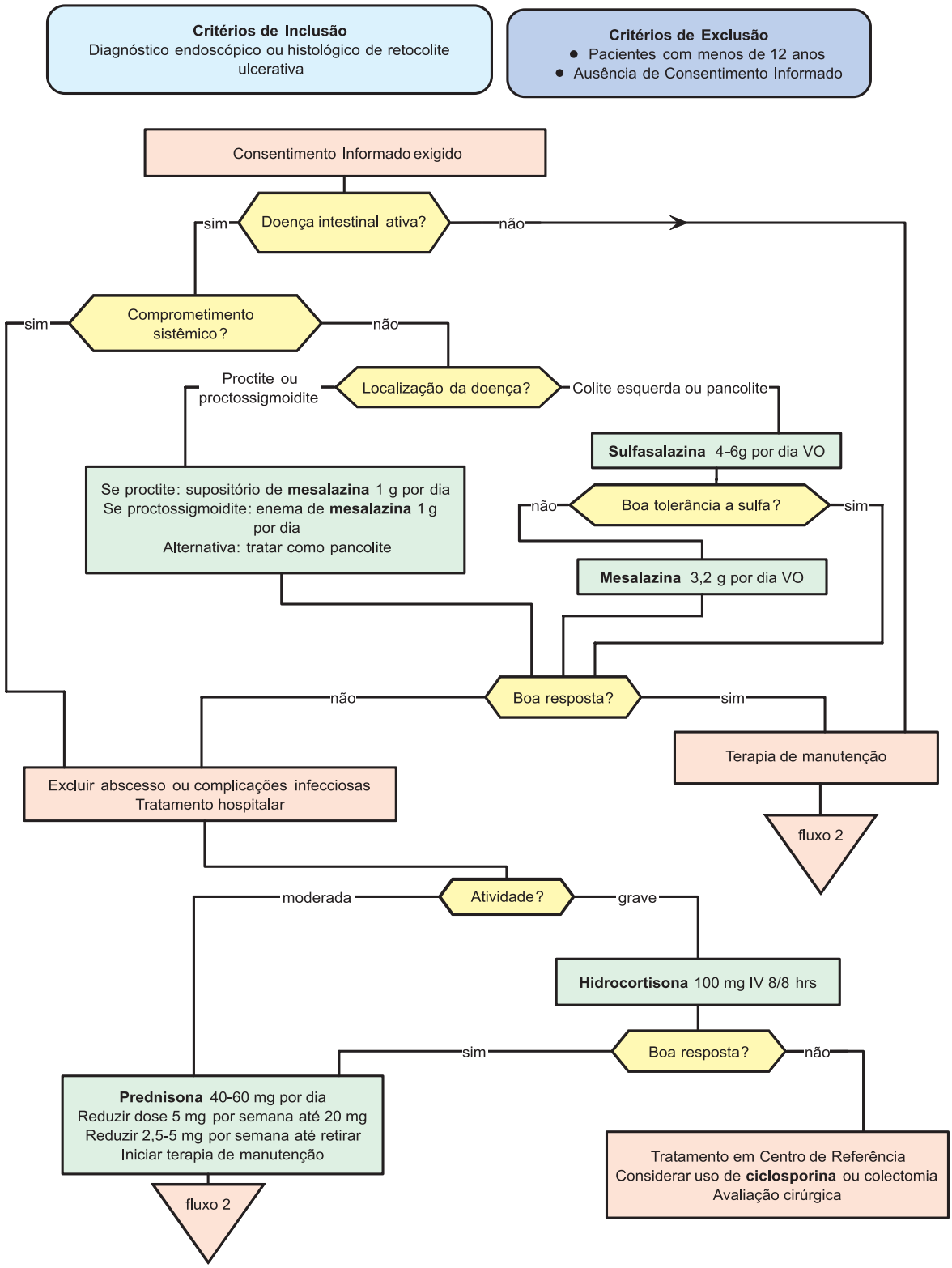
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

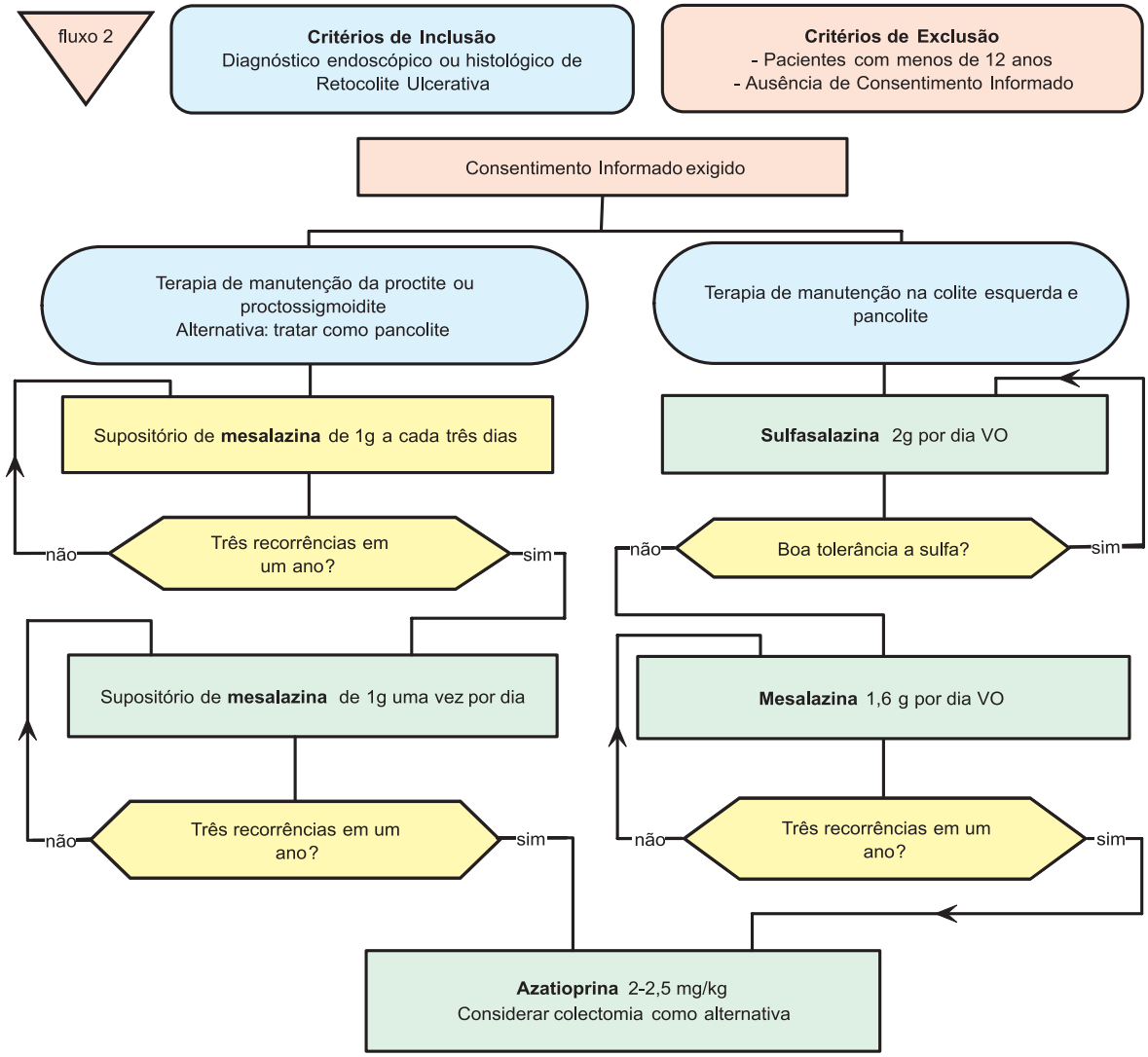
Fluxograma de Tratamento da Retocolite Ulcerativa

Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina



Fluxograma de Tratamento da Retocolite Ulcerativa - Fase de Manutenção

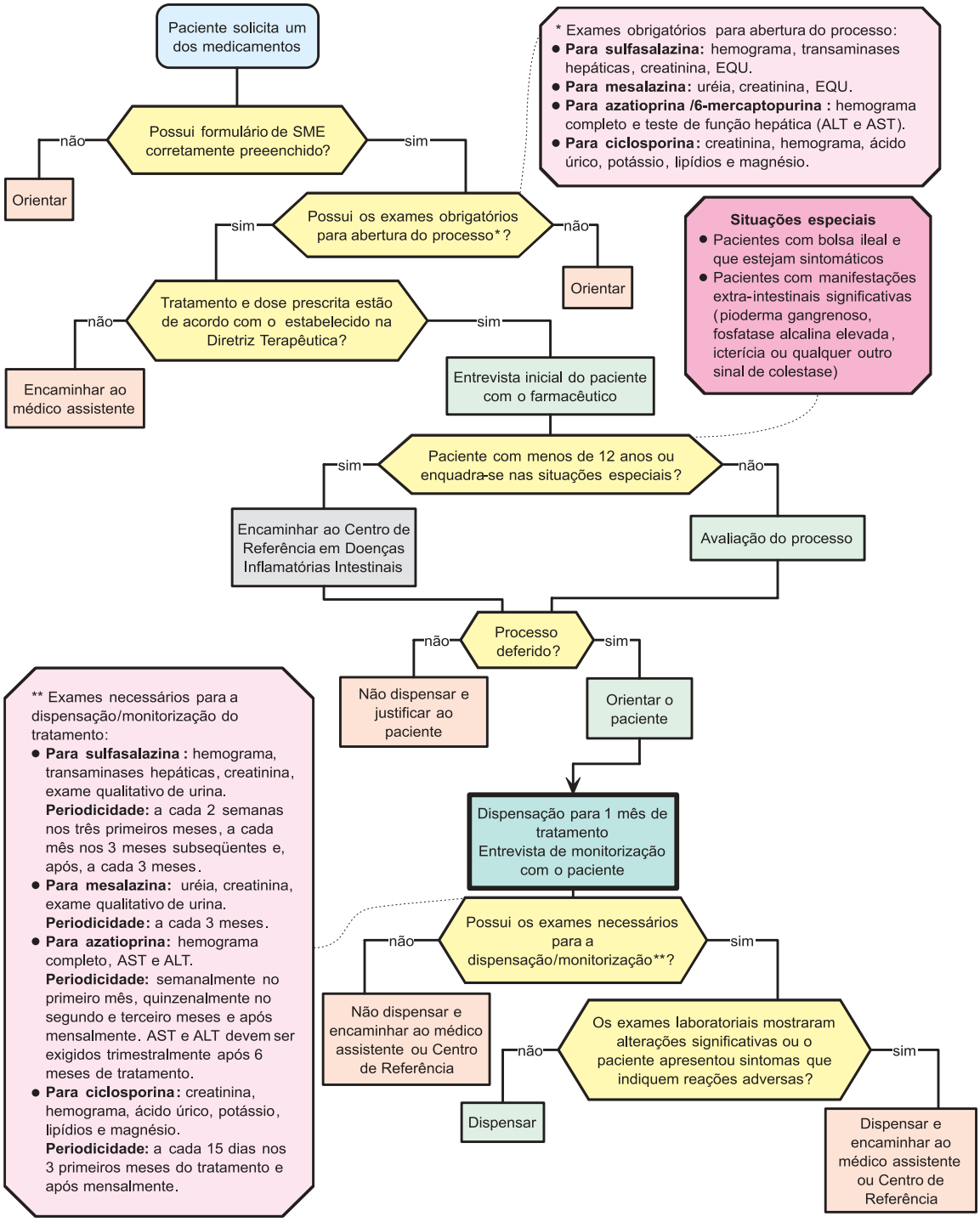
Sulfasalazina, Mesalazina, Azatioprina e 6-Mercaptopurina



Fluxograma de Dispensação de Sulfasalazina, Mesalazina, Azatioprina/6-Mercaptopurina e Ciclosporina

Retocolite Ulcerativa

Obs.: As requisições de hidrocortisona e prednisona, que constam na Diretriz Terapêutica da retocolite ulcerativa, devem ser encaminhadas para a dispensação básica de medicamentos.



Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Sulfasalazina** ☐ **Mesalazina**

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 DA RETOCOLITE ULCERATIVA.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde estes medicamentos protegidos do calor e da umidade, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos, cápsulas, supositórios ou enemas na embalagem original.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Existem quatro apresentações dos medicamentos: comprimido, cápsula, enema e supositório.
- Se o medicamento for na forma de comprimido ou cápsula, tome-o inteiro, sem abrir ou mastigar. A sulfasalazina deve ser tomada após as refeições para diminuir a irritação gástrica, a mesalazina, antes das refeições e na hora de deitar com um copo cheio de água.
- Se o medicamento for na forma de supositório ou enema, deverá ser usado **por via retal**, ou seja, **pelo ânus**. Antes de inserir o enema, agite bem para que a solução se misture.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis. Para sulfasalazina podem aparecer dores de cabeça, reações alérgicas na pele, sensibilidade aumentada da pele à luz solar, náuseas, vômitos, dores abdominais, cansaço e fraqueza, entre outros. Para mesalazina podem aparecer náuseas, vômitos, diarréia, dores abdominais, dores de cabeça, cansaço, perda de cabelo e reações alérgicas na pele, entre outros.
- Se sentir algum desses sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Procure a orientação de um profissional da saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

5. REALIZAÇÃO DE 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.



6. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Em caso de gravidez, comunique-se com seu médico.
- Não é recomendada a amamentação durante o tratamento, pois pequenas quantidades de medicamento podem passar para o leite, trazendo problemas para o feto.
- Estes medicamentos não devem ser utilizados por crianças com menos de 2 anos.
- Pode haver descoloração da urina ou pele, mas são reações esperadas. Caso isto ocorra, comunique-se com seu médico.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade.
- O farmacêutico irá lhe indicar alguns exames laboratoriais para serem encaminhados na próxima dispensação.

8. EM CASO DE DÚVIDAS

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

9. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Guia de Orientação ao Paciente

☐ **Azatioprina/6-Mercaptopurina** ☐ **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 DA RETOCOLITE ULCERATIVA.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde estes medicamentos protegidos do calor e da umidade, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Conserve os comprimidos na embalagem original, bem fechados e protegidos da luz.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Os medicamentos podem ser tomados durante ou após as refeições, sempre com bastante líquido. O importante é fixar o horário e seguir sempre o mesmo esquema.
- Se você toma a azatioprina uma vez ao dia, em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.** Se você toma várias vezes ao dia, em caso de esquecimento, tome o quanto antes, ou então aguarde para tomar no próximo horário a **dosagem dobrada**.
- Se você toma a ciclosporina, em caso de esquecimento de uma dose, esta deve ser tomada dentro de 12 horas. Caso contrário, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis como dores abdominais, dores de cabeça, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar, pressão baixa, aparecimento de bolhas entre outros.
- Se sentir algum desses sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas aparecerem, comunique-se com seu médico.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento de seu médico. Procure a orientação de um profissional da saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.

5. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

- Estes medicamentos podem causar problemas graves no feto, podendo nascer um bebê com graves defeitos físicos e mentais. Por isso, em caso de gravidez, **comunique-se com seu médico imediatamente**.
- Não é recomendada a amamentação durante o tratamento, pois pequenas quantidades de medicamento podem passar para o leite, trazendo problemas para o feto.
- Evite contato com pessoas portadoras de doenças infecciosas.
- Mantenha uma boa higiene bucal e procure fazer revisões com seu dentista durante o tratamento, pois podem ocorrer problemas devido ao uso destes medicamentos.
- Durante o tratamento, não faça uso de bebidas alcoólicas, pois pode ser prejudicial à sua saúde.



6. PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica;
  - documento de identidade.
- O farmacêutico irá lhe indicar alguns exames laboratoriais para serem encaminhados na próxima dispensação.

7. EM CASO DE DÚVIDAS

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

8. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Termo de Consentimento Informado

Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **sulfasalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, azatioprina, 6-mercaptopurina** e **ciclosporina** para o tratamento da **retocolite ulcerativa**.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico_____(nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas nos casos com inflamação ativa;
- aumento do tempo sem sintomas, após melhora com medicamentos.

Fui também claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:

- medicamentos estão contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula;
- medicamentos classificados na gestação como:
  - ***categoria B*** (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): sulfasalazina e mesalazina;
  - ***categoria C*** (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): hidrocortisona, prednisona e ciclosporina;
  - ***categoria D*** (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina e 6-mercaptopurina.
- em relação à amamentação:
  - sulfasalazina: podem passar no leite pequenas quantidades o medicamento, podendo causar no bebê, raramente, anemias hemolíticas (em recém-nascidos com deficiência de glicose-6-fosfato deidrogenase) e hiperbilirrubinemia;
  - mesalazina: podem passar no leite pequenas quantidades do medicamento;
  - hidrocortisona/prednisona: em doses altas podem passar para o leite pequenas quantidades dos medicamentos, sendo contra-indicada a amamentação;
  - azatioprina/6-mercaptopurina: mulheres que tomam o medicamento não devem amamentar.
- os efeitos colaterais já relatados para os medicamentos são:
  - ☐ **Sulfasalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarréia. Mais raramente podem ocorrer 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 no número de plaquetas no sangue (aumenta os riscos de sangramento), piora nos sintomas da retocolite ulcerativa, hepatite, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite

intersticial), dor articular, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);

- ☐ **Mesalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, perda de cabelo, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarréia, diarréia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza. Mais raramente podem ocorrer hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite. Pode ocorrer dor e irritação anal com o uso de supositório e enema;
- ☐ **Hidrocortisona e prednisona:** insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, hepatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pêlos no corpo, acne, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabete melito, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos podem facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. Estrongiloidíase invasiva também pode ocorrer nos usuários de prednisona com o parasita intestinal;
- ☐ **Azatioprina e mercaptopurina:** os principais efeitos tóxicos incluem os sistemas hematológico e gastrointestinal. Anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarréia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado, pancreatite, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa, pneumonite e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos podem facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. A azatioprina/6-mercaptopurina é causa de câncer em animais e provavelmente tenha o mesmo efeito na espécie humana;
- ☐ **Ciclosporina:** o risco de infecções de várias etiologias e de alguns tipos de neoplasias (câncer) aumenta com o uso deste medicamento. As principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, acne, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura, reações alérgicas, toxicidade renal e hepática e ginecomastia;

- devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade de acerto na dose, é fortemente aconselhável que a **ciclosporina** seja utilizada apenas em centros com experiência no seu uso. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Não existe benefício do uso de ciclosporina a longo prazo no tratamento da retocolite;
- estes medicamentos podem ter seu efeito modificado pelo uso concomitante de outros, podendo trazer prejuízos ao tratamento. Não utilizar nenhum outro medicamento sem o conhecimento do médico;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou, da mesma forma, ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como do tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- ☐ Sulfasalazina
- ☐ Mesalazina
- ☐ Hidrocortisona
- ☐ Prednisona
- ☐ Azatioprina
- ☐ 6-mercaptopurina
- ☐ Ciclosporina

Paciente:		
R.G. do paciente:		
Sexo: Masculino	Idade do paciente:	
Endereço:		
Cidade:	CEP	Telefone:
Responsável legal (quanto for o caso):		
R.G do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou responsável		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Transplantes Renais - Medicamentos Imunossupressores

Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monoclonal Murino Anti CD3 (OKT3), Basiliximab, Daclizumab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona

Portaria SAS/MS nº 221, de 01 de abril de 2002.



1. INTRODUÇÃO

Transplante é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado no receptor. Seu grande limitador é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular e/ou humoral. O uso de drogas imunossupressoras tem por objetivo o controle deste fator.

Situações em que o uso dos imunossupressores é fundamental ou pode vir a ser alterado:

- no estabelecimento do estado de imunossupressão (peritransplante) este pode ser obtido através de terapia de indução (com anticorpos policlonais ou monoclonais) ou pelo uso dos imunossupressores convencionais;
- na manutenção do estado de imunossupressão;
- no tratamento dos episódios de rejeição aguda;
- na terapia de resgate de rejeições córtico-resistentes;
- na terapia de rejeições refratárias;
- na tentativa de retardar o processo de nefropatia crônica do enxerto (“rejeição crônica”).

O estabelecimento do estado de imunossupressão se refere ao tratamento utilizado no momento do transplante ou imediatamente antes dele.

O tratamento de manutenção se refere àquele utilizado para prevenir o desenvolvimento de rejeição aguda e crônica.

A rejeição aguda de enxerto renal é, em geral, definida como uma deterioração aguda na função do enxerto associada com características histopatológicas específicas[1]. Rejeição aguda subclínica é aquela caracterizada exclusivamente pelos achados histopatológicos e deve ser interpretada no contexto clínico[1].

Rejeições córtico-resistentes são as que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevadas de corticosteróides (“pulso”).

Rejeições refratárias são as que não respondem adequadamente a um curso de doses apropriadamente elevadas de corticosteróides seguido de um curso apropriado de preparações antilinfocitárias, ou de um curso isolado de preparações antilinfocitárias.

Nefropatia crônica do enxerto é uma entidade caracterizada por perda progressiva de função renal e por achados histopatológicos característicos[1].

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- Z94.0 Transplante Renal
- T86.1 Rejeição de Transplante de Rim

Equipe Técnica: Andry Fiterman Costa, Paulo D. Picon e Karine Medeiros Amaral
Consultor: Roberto Ceratti Manfro
Editores: Paulo Dornelles Picon e Alberto Beltrame

3. DIAGNÓSTICO DA REJEIÇÃO AGUDA

3.1. Diagnóstico Clínico

A rejeição aguda do transplante renal pode ser acompanhada de diminuição do débito urinário, hipertensão arterial sistêmica, febre, dor ou sensibilidade aumentada no enxerto, no entanto estes sinais e sintomas têm baixos valores preditivos. A maioria dos casos ocorre nos primeiros 3 a 6 meses após o transplante. A principal pista para o diagnóstico é o aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina, principalmente a segunda, ou sua estabilização em níveis elevados.

3.2. Diagnóstico Laboratorial

Deterioração ou não melhora da função do enxerto, manifestadas por elevação dos níveis séricos ou manutenção em níveis elevados de creatinina, levantam a hipótese, e a biópsia do enxerto a confirma[1]. Ultra-sonografia ajuda a descartar obstrução do trato urinário e, nos casos de contra-indicação à biópsia, pode ser utilizada para sustentação diagnóstica presuntiva, especialmente se associada ao exame dos fluxos arteriais com doppler e cálculo dos índices que disto derivam.

Cintilografia auxilia na exclusão de obstrução arterial aguda e na elaboração diagnóstica presuntiva da rejeição aguda nos casos em que a biópsia está contra-indicada ou não for operacionalizável.

Deve-se também, na medida do possível, afastar nefrotoxicidade por drogas e infecções, em especial as do trato urinário ou aquelas que possam de alguma forma alterar a função do enxerto. Para isto usam-se principalmente dosagem dos níveis sangüíneos das drogas imunossupressoras (ciclosporina, tacrolimus), exames bacteriológicos da urina e exames que evidenciem infecções virais.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Estabelecimento e manutenção do estado de imunossupressão: em todos os pacientes submetidos a transplante renal.
- Rejeição aguda: em todos os pacientes que preencherem os critérios diagnósticos de rejeição aguda.
- Resgate de rejeições córtico-resistentes: em pacientes nos quais comprovadamente se mantiver a rejeição aguda após um curso adequado de corticosteróides para tratamento de rejeição aguda.
- Rejeições refratárias: em pacientes nos quais comprovadamente se mantiver a rejeição aguda após um curso adequado de corticosteróides seguido de um curso apropriado de preparações antilinfocitárias, ou de um curso isolado de preparações antilinfocitárias.
- Nefropatia crônica do enxerto: em pacientes com perda progressiva de função do enxerto e demonstração histológica compatível.

5. TRATAMENTO

5.1. Fármaco

5.1.1. Estabelecimento do estado de imunossupressão

5.1.1.1. Transplante com rim de doador vivo HLA idêntico

A imunossupressão deve ser feita com azatioprina, ciclosporina e corticoestóides. Alternativamente pode-se iniciar a imunossupressão com corticoesteróides e azatioprina, podendo-se incluir a ciclosporina posteriormente caso ocorra rejeição aguda[2]. Pode-se ainda usar unicamente prednisona e ciclosporina.

5.1.1.2. Transplante com rim de doador vivo HLA não-idêntico

A imunossupressão inicial deve ser feita através da combinação de três drogas: ciclosporina, azatioprina e prednisona ou ciclosporina, micofenolato mofetil e prednisona. Alternativamente pode-se fazer a imunossupressão sem inibidores da calcineurina usando-se sirolimus, no lugar da ciclosporina, associado a micofenolato mofetil/azatioprina e corticosteróides[3-6].

Em pacientes que recebem rim de doador vivo e que apresentam alta reatividade contra painel de linfócitos (igual ou superior à 50%) ou sejam submetidos a retransplantes, terapia inicial com anti-linfocitários (anti-CD3 ou policlonais) pode ser utilizada. Na vigência destes anticorpos, mantém-se sem ciclosporina, iniciando doses plenas deste medicamento quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos. Nestes pacientes de maior risco, pode-se associar tacrolimus a micofenolato mofetil, podendo-se também usar sirolimus no lugar da azatioprina/micofenolato mofetil associados a ciclosporina e prednisona[7-13].

5.1.1.3. Transplante com rim de doador cadavérico em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos

A imunossupressão deve ser feita através da combinação de três drogas incluindo ciclosporina, associada à azatioprina e corticosteróides. Pode-se também usar sirolimus ou micofenolato mofetil em lugar da azatioprina[4-6, 9,10,13].

Caso o enxerto não apresente função inicial (ausência de função nas primeiras 24 horas), ou em transplantes com órgãos submetidos a tempos de isquemia fria acima de 30 horas, ou ainda quando se utilizam órgãos de doadores considerados limítrofes (menos de 5 anos, mais de 55 anos, diabéticos, hipertensos, vasculopatas ou com perda de função renal), terapia com anticorpos (anti-IL2R, anti-CD3 ou policlonais) pode ser instituída[7,8,14-16]. Optando-se pelo uso de anticorpos anti- IL-2R, a ciclosporina é mantida nas suas doses habituais. Na vigência de anticorpos anti-CD3 ou policlonais, mantém-se sem ciclosporina, iniciando doses plenas quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos.

5.1.1.4. Transplante com rim de doador cadavérico em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos (igual ou superior a 50%) ou retransplantes que tenham perdido o enxerto por rejeição aguda no primeiro ano

Anticorpos monoclonais anti-CD3 ou anticorpos policlonais podem ser iniciados no procedimento cirúrgico e mantidos por até 14 dias (terapia de indução). Corticosteróides, associados à azatioprina ou ao micofenolato mofetil ou ao sirolimus, participam da imunossupressão de base juntamente com a ciclosporina ou o tacrolimus. Durante o período da vigência de administração de anticorpos anti-CD3 ou policlonais, quando for o caso, pode-se manter a ciclosporina ou o tacrolimus como parte do esquema inicial, em doses plenas ou reduzidas, ou passar a usá-los em doses plenas, quando a creatinina cair abaixo de 4 mg/dl ou, caso isto não ocorra, 2 a 3 dias antes do término dos anticorpos[4-13, 16-17].

5.1.1.5. Transplante em receptor com menos de 16 anos

Imunossupressão conforme descrito nos itens 5.1.1.1 a 5.1.1.4, adaptando-se às particularidades da criança.

5.1.2. Manutenção

O tratamento de manutenção deve necessariamente obedecer a uma seqüência racional de continuidade em relação à estratégia utilizada na terapia inicial. Modificações desta terapia podem, todavia, ser necessárias em função principalmente de ineficácia do regime inicial como regime de manutenção (por exemplo, a ocorrência de rejeição aguda), da toxicidade das drogas inicialmente empregadas ou, mais tardiamente, da necessidade de uma menor quantidade de imunossupressão. Adicionalmente, o surgimento de nefropatia crônica do enxerto pode determinar alterações na terapia imunossupressora[18-24].

5.1.2.1. Rim de doador vivo HLA idêntico

Manutenção no período inicial pós-transplante pode ser feita com ciclosporina, prednisona e azatioprina ou prednisona e azatioprina, ou ainda prednisona e ciclosporina. Tacrolimus pode ser alternativa para ciclosporina nos casos em que esta apresentar toxicidade. Micofenolato mofetil pode ser usado em substituição aos inibidores da calcineurina, ou para permitir o uso de baixas doses dos mesmos, quando estes causarem toxicidade inaceitável. O micofenolato mofetil não deve ser usado associado à azatioprina.

5.1.2.2. Rim de doador vivo HLA não-idêntico

Utilizam-se ciclosporina, prednisona e azatioprina. Tacrolimus pode ser alternativa para a ciclosporina como na situação anterior (5.1.2.1). Micofenolato mofetil ou sirolimus podem ser usados como alternativa à azatioprina em casos de intolerância. Sirolimus pode também ser usado como alternativa a ciclosporina/tacrolimus.



5.1.2.3. Rim de doador cadavérico em receptor com baixa reatividade contra painel de linfócitos

Corticosteróides, azatioprina e ciclosporina podem ser empregados como terapia de manutenção. Tacrolimus pode ser utilizado como nas condições precedentes em substituição à ciclosporina. Da mesma forma, micofenolato mofetil ou sirolimus podem ser usados como alternativa à azatioprina. Sirolimus pode ser uma alternativa para ciclosporina/tacrolimus.

5.1.2.4. Rim de doador cadavérico em receptor com alta reatividade contra painel de linfócitos e retransplantes que tenham perdido o enxerto por rejeição aguda precoce

A imunossupressão deve ser mantida com corticoesteróides associados a azatioprina/micofenolato mofetil e ciclosporina/tacrolimus. O sirolimus pode ser usado com alternativa à azatioprina/micofenolato mofetil.

5.1.2.5. Pacientes que desenvolvam nefropatia crônica do enxerto

Micofenolato mofetil pode ser introduzido em substituição à azatioprina, devendo ser acompanhado de suspensão ou redução significativa das doses de ciclosporina/tacrolimus[20-23]. Sirolimus pode ser usado quando houver intolerância ao micofenolato mofetil (diarréia incapacitante, leucopenia, plaquetopenia ou anemia graves).

5.1.3. Tratamento da rejeição aguda

5.1.3.1. "Pulso" de corticosteróides

Metilprednisolona intravenosa por 3 a 5 dias. Resistência ao tratamento ("pulso") é definida como não melhora clínica e laboratorial ou persistência das alterações histológicas de rejeição aguda após a pulsoterapia. Idealmente a resistência ao tratamento deve ser comprovada histologicamente.

5.1.3.2. OKT3

Anticorpo monoclonal usado nos casos de rejeições córtico-resistentes ou no tratamento inicial da rejeição quando esta for classificada como Banff IIB ou III (componente vascular/humoral significativo)[1]. Utilizado por até 14 dias. A dose da ciclosporina ou do tacrolimus deve ser suspensa ou reduzida em 50% na vigência desta terapia, assim como a dose da azatioprina deve ser reduzida para em torno de 1 mg/kg/dia. A ciclosporina ou o tacrolimus devem ser reiniciados em doses plenas 2 a 3 dias antes do término do OKT3.

5.1.3.3. Globulina antitimocitária ou globulina antilinfocitária

Anticorpos policlonais usados nos casos de rejeições córtico-resistentes ou no tratamento inicial da rejeição quando esta for classificada como Banff IIB ou III (componente vascular/humoral significativo)[1]. Utilizados por até 14 dias. O uso da ciclosporina e do tacrolimus segue o mesmo princípio do uso descrito para o OKT3.

5.1.3.4. Tacrolimus

Naqueles pacientes, em terapia adequada com ciclosporina, em que ocorrer rejeição aguda grave, pode-se substituir a mesma por tacrolimus objetivando diminuir a possibilidade de rejeições subseqüentes. A adição do tacrolimus pode também ser tentada, em substituição à ciclosporina, nos pacientes em que não houver resposta à terapia com preparações antilinfocitárias (rejeição refratária)[25-27].

5.1.3.5. Micofenolato mofetil

Naqueles pacientes, em terapia adequada com azatioprina, em que ocorrer rejeição aguda grave, pode-se substituir a mesma por micofenolato mofetil objetivando diminuir a possibilidade de rejeições subseqüentes. A adição do micofenolato mofetil pode também ser tentada, em substituição à azatioprina, nos pacientes em que não houver resposta à terapia com preparações antilinfocitárias (rejeição refratária)[28,29].

5.2. Esquemas de administração

5.2.1. Doses usadas na imunossupressão inicial

- metilprednisolona: transoperatória e/ou até terceiro dia - 250 a 1.000 mg, por via intravenosa
- prednisona ou metilprednisolona: pós-operatório inicial - 20 mg/dia até 2 mg/kg de peso/dia, por via oral
- azatioprina: 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral
- micofenolato mofetil: 0,5 a 1,5 g 2 vezes ao dia, por via oral
- sirolimus: no 1º dia - 5 mg em dose única, por via oral e após, 2 mg em dose única, por via oral
- ciclosporina: 3 a 6 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, por via oral
- tacrolimus: 0,1 a 0,15 mg/kg de peso 2 vezes ao dia, por via oral
- basiliximab: 20 mg/dose, 2 doses, nos dias 0 e 4 pós-transplante, por via intravenosa
- daclizumab: 1 mg/kg/dose, 2 a 5 doses, a cada 14 dias, com início no dia do transplante, por via intravenosa
- OKT3: 2,5 a 5mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa
- anticorpos policlonais
  - origem de cavalo, 50 mg/ml, timo como imunógeno: 10 a 30 mg/kg
  - origem de cavalo, 10-20 mg/ml, timo como imunógeno: 10 mg/kg
  - origem de coelho, 5 mg/ml, timo como imunógeno: 1,25 a 2,5 mg/kg
  - origem de coelho, 20 mg/ml, células Jurkat como imunógeno: 1 a 5 mg/kg

5.2.2. Doses usadas na imunossupressão de manutenção

Neste período as doses dos medicamentos imunossupressores são muito variáveis e levam em conta principalmente o tipo de doador e sua compatibilidade imunológica com o receptor, o tempo pós-transplante, os eventos imunológicos que tenham porventura ocorrido e os efeitos adversos das drogas em uso, bem como as potenciais interações medicamentosas com outros fármacos que venham a ser necessários.

5.2.3. Doses usadas no tratamento da rejeição aguda

- metilprednisolona: 250 a 1.000 mg, por 3 a 5 dias, por via intravenosa
- OKT3: 2,5 a 5 mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa
- anticorpos policlonais: mesmas doses indicadas na imunossupressão inicial (item 5.2.1.)
- Quando os medicamentos micofenolato mofetil, tacrolimus ou ciclosporina forem incluídos no esquema de imunossupressores, nas situações mencionadas anteriormente (itens 5.1.1.1. a 5.1.1.4.), as doses utilizadas serão, em princípio, as mesmas (item 5.2.1.).

5.3. Monitorização

Para os agentes imunossupressores para os quais existam, ou venham a existir, métodos validados disponíveis de mensuração dos níveis sangüíneos, séricos ou plasmáticos, este deverá ser o parâmetro de monitorização. Os níveis desejados poderão variar em função de uma série de fatores que incluem: (a) compatibilidade nos antígenos do sistema HLA entre doador e receptor, (b) grau de sensibilização (porcentagem de resposta em painel de linfócitos), (c) infecções ativas ou latentes, (d) a combinação de drogas imunossupressoras empregada, (e) período pós-transplante em que o paciente se encontra. De acordo com o agente utilizado, a monitorização poderá ser feita pela avaliação da área sob a curva, níveis de pico ou níveis residuais.

Para os demais agentes, a monitorização se dará através da vigilância criteriosa dos efeitos colaterais e dos seus efeitos biológicos, quando avaliáveis.

6. ALTERAÇÕES DO ESQUEMA IMUNOSSUPRESSOR

É necessária a apresentação de relatório médico acompanhado de laudo histológico ou de comprovação inequívoca de toxicidade, comprovando a necessidade da mudança do esquema imunossupressor.

7. CONSENTIMENTO INFORMADO

Para a dispensação ambulatorial ou hospitalar, é obrigatório que o paciente ou seu responsável legal sejam informados dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

Os medicamentos, quando utilizados no período da internação hospitalar, serão dispensados pelo hospital, segundo a Tabela do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde – SIH/SUS.

O medicamento daclizumab que poderá ser utilizado de 2 a 5 doses (total), cujo início de uso se dará no nível hospitalar e cujas doses subseqüentes, se for o caso, poderão se estender ao nível ambulatorial, deverá ter seu Consentimento Informado colhido no hospital que também, segundo a Tabela do SIH/SUS, será o responsável pela dispensação do medicamento enquanto o mesmo for utilizado pelo paciente.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Racusen LC, Lorraine C, Solez k, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, et al. The Bannf 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55:713-23
2. Sumrani N, Delaney V, Ding Z, Butt K, Hong J.HLA-identical renal transplants: impact of cyclosporine on intermediate-term survival and renal function. Am J Kidney Dis 1990;16:417-22
3. Kim YS, Moon JI, Kim SI, Park K.Clear benefit of mycophenolate mofetil-based triple therapy in reducing the incidence of acute rejection after living donor renal transplantation. Transplantation 1999;68:578-81
4. Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared to azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study. Lancet 2000;356:194-202.
5. Kreis H, Cisterne JM, Land W, Wramner L, Squifflet JP, Abramowicz D,et al, for the sirolimus European Renal Transplant Study Group. sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. Transplantation 2000;69:1252-60.
6. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. Transplantation 2000;69:2405-09.
7. Abramowicz D, Norman DJ, Vereerstraeten P, Goldman M, De Pauw Luc, Vanherweghen JL, et al. OKT3 prophylaxis in renal grafts with prolonged cold ischemia times: Association with improvement in long-term survival. Kidney Int 1996;49:768-72.
8. Fletcher SM, Goldfarb DA, Fairchild R, Modlin CS, Fisher R, Mastroianni B, Et al: A randomized prospective trial of low-dose OKT3 induction therapy to prevent rejection and minimize side effects in recipients of kidney transplants. Transplantation 2000; 69:2374-81
9. Mathew TH, for the Tricontinental Mycophenolate mofetil Renal Transplantation Study Group. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplanation. Transplantation 1998;65:1450-54.
10. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. For the International Mycophenolate mofetil Renal Transplant Study Groups. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients: A pooled analysis of three randomized, doble-blind, clinical studies in prevention of rejection. Transplantation 1997;63:39-47.
11. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M. Randomized trial of tacrolimus (PROGRAF) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (NEORAL) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. Transplantation 2000;69:834-41.
12. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC. Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil in cadaveric renal recipients. Transplantation 2000;69:875-80.
13. Keown P, Niese D, on the behalf of the International Sandimmun Neoral Study Group. Cyclosporin microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in de novo renal transplantation. Kidney Int 1998;54: 938-44
14. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP. Radomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. Lancet 1997;350:1193-98.
15. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, et al. Interleukin-2 receptor blockage with Daclizumab to prevent acute rejection in Renal Transplantation. N Engl J Med 1998;338:161-65.
16. Shield CF, Edwards EB, Davies DB, Daily OP. Antilynphocyte induction therapy in cadaver renal transplantation. Transplantation 1997;63:1257-63.
17. Hauser IA, Neumayer HN. tacrolimus and cyclosporine efficacy in high-risk kidney transplantation. Transpl Int 1998;11(suppl 1): S73-S77.
18. Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. Transplantation 2000;69:1218-24.
19. Friemann S, Christ B, Weimer R, Padberg W, Ernst W. Conversion to tacrolimus in perlipidemic patients. Transplant Proc 1999;31(S7A):41S-43S.
20. Campistol JM, Mazuecos A, Segura J, Osuna A, Herrero JC, Andres A. Mycophenolate mofetil slows the decline of renal function in patients with biopsy-proven chronic rejection: a collaborative pilot study. Transplant Proc 1999;31:2267-69.
21. Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Sabaté I, Fulladosa X. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. Transplantation 1998;66:1727-31.
22. Smak Gregoor PJH, Teun VG, Nicole VB, Bárbara VM, Ijzermans JM, Willem W. Randomised study on the conversion of treatment with cyclosporine to azathioprine or mycophenolate mofetil followed by dose reduction. Transplantation 2000;70:143-148.
23. Weir M, Anderson L, Fink JC, Gabregiorgish K, Schweitzer EJ, Hoehn-Saric E. A novel approach to the treatment of chronic allograft nephropathy. Transplantation 1997;64:1706-10.
24. Kohnle M, Lütkes P, Zimmermann U, Philipp TH, Heemann U. Conversion from Cyclosporine to tacrolimus in renal transplant recipients with gum hyperplasia. Transplant Proc 1999;31 (S7A):44S-45S.

25. Kliem V, Radermacher J, Hiss M, Burg PM, Brunkhorst R. Conversion to tacrolimus for acute corticosteroid- and antibody-resistant rejection following kidney transplantation. Transplant Proc 1999;31(S7A):37S-40S.
26. Morris-Stiff G, Talbot D, Balaji V, Baboolal K, Callanan K, Hails J, et al. Conversion of renal transplant recipients from cyclosporin to low-dose tacrolimus for refractory rejection. Transplant Int 1998; 11(S1):S78-81.
27. Woodle EE, Thistlethwaite JR, Gordon JH, Laskow D, Deierhoi MH, Burdick K,et al. A multicenter trial of FK506 (tacrolimus) therapy in refractory acute renal allograft rejection. A report of the tacrolimus Kidney Transplanatation Rescue Study Group. Transplantation 1996; 62:594-99.
28. The Mycophenolate mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. .Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute, cellular renal transplant rejection Transplantation 1996;61:722-29.
29. Laskow DA., Deierhoi M, Hudson SL, Orr CL, Curtis JJ, Diethelm AG, et al. The incidence of subsequent acute rejection following the treatment of refractory renal allograft rejection with Mycophenolate mofetil (RS61443). Transplantation 1994;57:640-43.



Ficha Farmacoterapêutica

Transplante Renal - Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monocional Murino Anti-CD3 (OKT3), Basiliximab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Documento de identidade: _____

Sexo: Masculino ☐ Feminino ☐ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

Médico responsável: _____ CRM: _____ UF: _____

Endereço _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: _____

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1. Possui outras doenças diagnosticadas? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

_____

_____

2.2. Faz uso de outras medicações? ☐ não ☐ sim ➔ Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia

2.4. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim ➔ Quais? A que medicamentos?

Nome comercial	Nome genérico	Posologia	Tipo de reação

2.5. Faz uso de bebidas alcoólicas? ☐ não

☐ sim ➔ Com que freqüência? _____

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Concentrações sangüíneas ou plasmáticas (registro somente quando houver modificação da dose destes imunossupressores)

Data	Concentração

☐ Anti-CD3
☐ Ciclosporina
☐ Sirolimus
☐ Tacrolimus

3.1. Apresentou alteração do esquema imunossupressor?
- ✓ não
- ✓ sim ➔ obrigatória apresentação de relatório médico, com laudo histológico ou de comprovação de toxicidade. Caso o paciente não tenha a documentação, deve ser exigida na próxima dispensação.

3.2. Apresentou rejeição aguda?
- ✓ não
- ✓ sim ➔ obrigatória apresentação de biópsia renal ou prova de função renal e ultra-sonografia ou cintilografia. Caso o paciente não tenha a documentação, deve ser exigida na próxima dispensação.

Próxima dispensação (marcar com X o que será exigido na próxima dispensação):

Data da entrevista	Relatório médico de comprovação de toxicidade	Biópsia renal	Prova de função renal e ultra-sonografia ou cintilografia

3.3. Apresentou sintomas que indiquem reações adversas?
- ✓ não ➔ dispensar
- ✓ sim ➔ dispensar e encaminhar ao médico assistente. Quais?

Reações adversas:

1) diarréia, 2) prisão de ventre, 3) vômitos, 4) náuseas, 5) azia, 6) dor de estômago, 7) perda de apetite, 8) gases, 9) dor no peito, 10) palpitações, 11) pressão baixa, 12) desmaios, 13) ansiedade, 14) depressão, 15) rigidez muscular, 16) formigamentos, 17) sonolência, 18) insônia, 19) convulsões, 20) alucinações, 21) agitação, 22) ansiedade, 23)vertigens, 24) tremores, 25) tonturas, 26) mal-estar, 27) queda de cabelo, 28) aumento da quantidade de pêlos no corpo, 29) coceiras, 30) ulcerações na pele, 31) espinhas, 32) vermelhidão da pele, 33) problemas odontológicos, 34) sangue na urina, 35) aumento da freqüência urinária, 36) retenção urinária, 37) desconforto para urinar, 38)impotência sexual, 39) diabete melito, 40) edema, 41) febre, 42) calafrios, 43) dor de cabeça, 44) fraqueza, 45) dor nas costas e no abdômen, 46) dores no corpo, 47) pressão alta, 48) falta de ar, 49) tosse, 50) icterícia, 51) hemorragia, 52) incoordenação, 53) psicose, 54) perda de cabelo, 55) acúmulo de líquido no abdômen, 56) fraturas, 57) fotossensibilidade, 58) reações anafiláticas, 59) alterações visuais, 60) outras

Data da entrevista	Reações apresentadas	Quando?			
		antes do trat.	início do trat.	durante o trat.	outro

3.4. Tomou algum outro medicamento no período em que apresentou a reação adversa?

☐ não ☐ sim

Quando?	Qual (ais)?	Dose

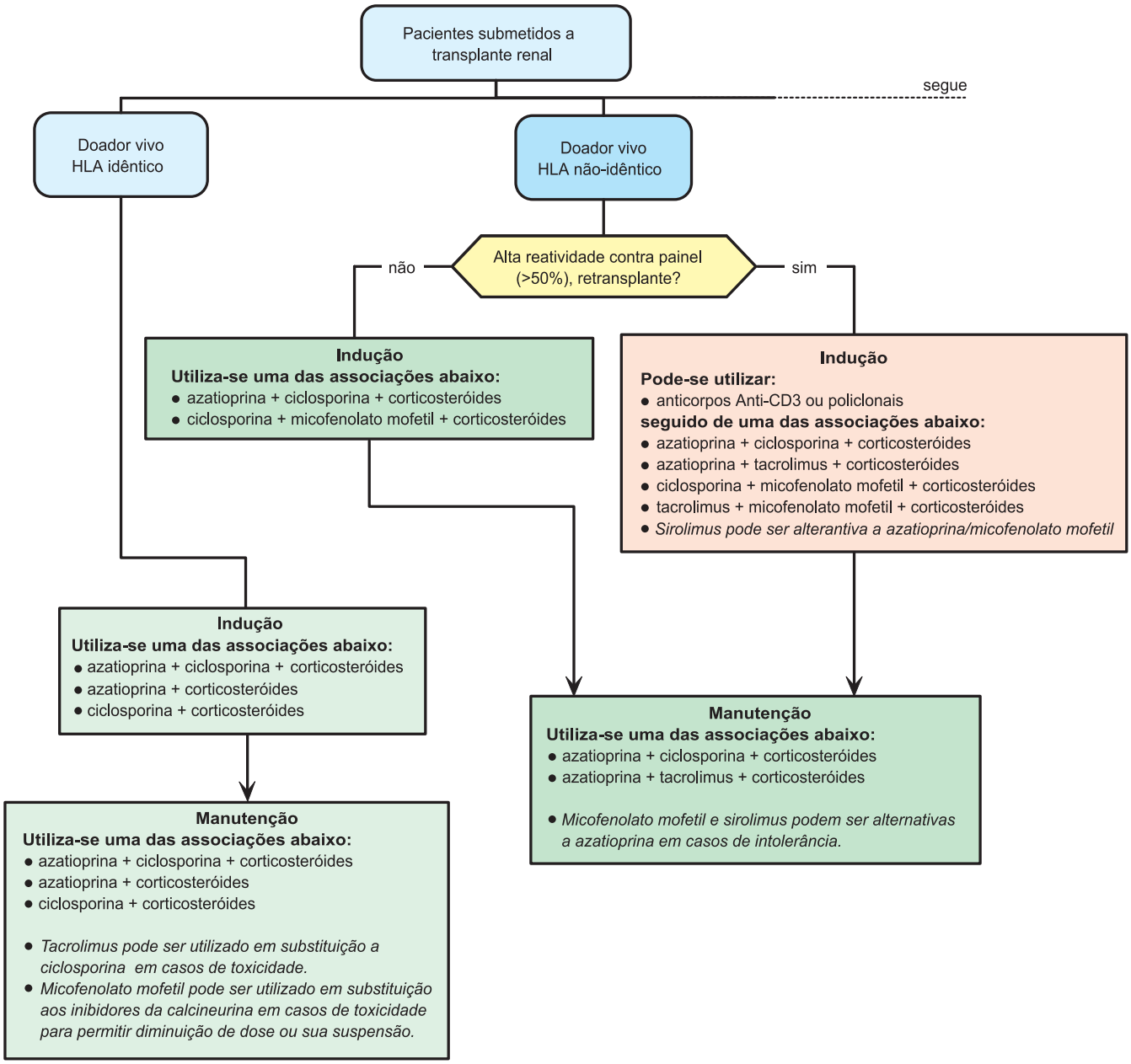
4. REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Data	Medicamento (nome comercial)	Lote	Dose	Quantidade dispensada	Próxima dispensação: parecer médico? (sim/não)	Farm./CRF

Observações:

Fluxograma de Tratamento de Imunossupressores para o Transplante Renal Indução e Manutenção

Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monocional Murino Anti-CD3 (OKT3), Basiliximab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona



*** Doador Limítrofe:**
- menos de 5 anos ou mais de 55 anos de idade
- portador de diabete melito
- portador de hipertensão arterial sistêmica
- portador de vasculopatia periférica
- doador com perda de função renal

continuação

Doador cadavérico
baixo painel de reatividade
de anticorpos < 50%

Doador cadavérico
painel de reatividade de anticorpos > 50% ou
retransplantes em pacientes que tenham perdido o
enxerto no primeiro ano por rejeição aguda

Funcionamento tardio do enxerto,
tempo de isquemia > 30 horas,
órgão de doador limítrofe*?

não

sim

Indução
Utiliza-se uma das associações abaixo:
- azatioprina + ciclosporina + corticosteróides
- *Micofenolato mofetil ou sirolimus podem ser alternativas a azatioprina.*

Indução
Pode-se utilizar:
- anticorpos Anti-IL-2, Anti-CD3 ou policlonais

seguido de uma das associações abaixo:
- azatioprina + ciclosporina + corticosteróides
- azatioprina + tacrolimus + corticosteróides
- *Micofenolato mofetil ou sirolimus podem ser alternativas a azatioprina*

Indução
Pode-se utilizar:
- anticorpos Anti-CD3 ou policlonais

seguido de uma das associações abaixo:
- azatioprina + ciclosporina + corticosteróides
- azatioprina + tacrolimus + corticosteróides
- *Micofenolato mofetil ou sirolimus podem ser alternativas a azatioprina.*

Manutenção
Utiliza-se uma das associações abaixo:
- azatioprina + ciclosporina + corticosteróides
- azatioprina + tacrolimus + corticosteróides
- *Micofenolato mofetil ou sirolimus podem ser alterantivas a azatioprina.*

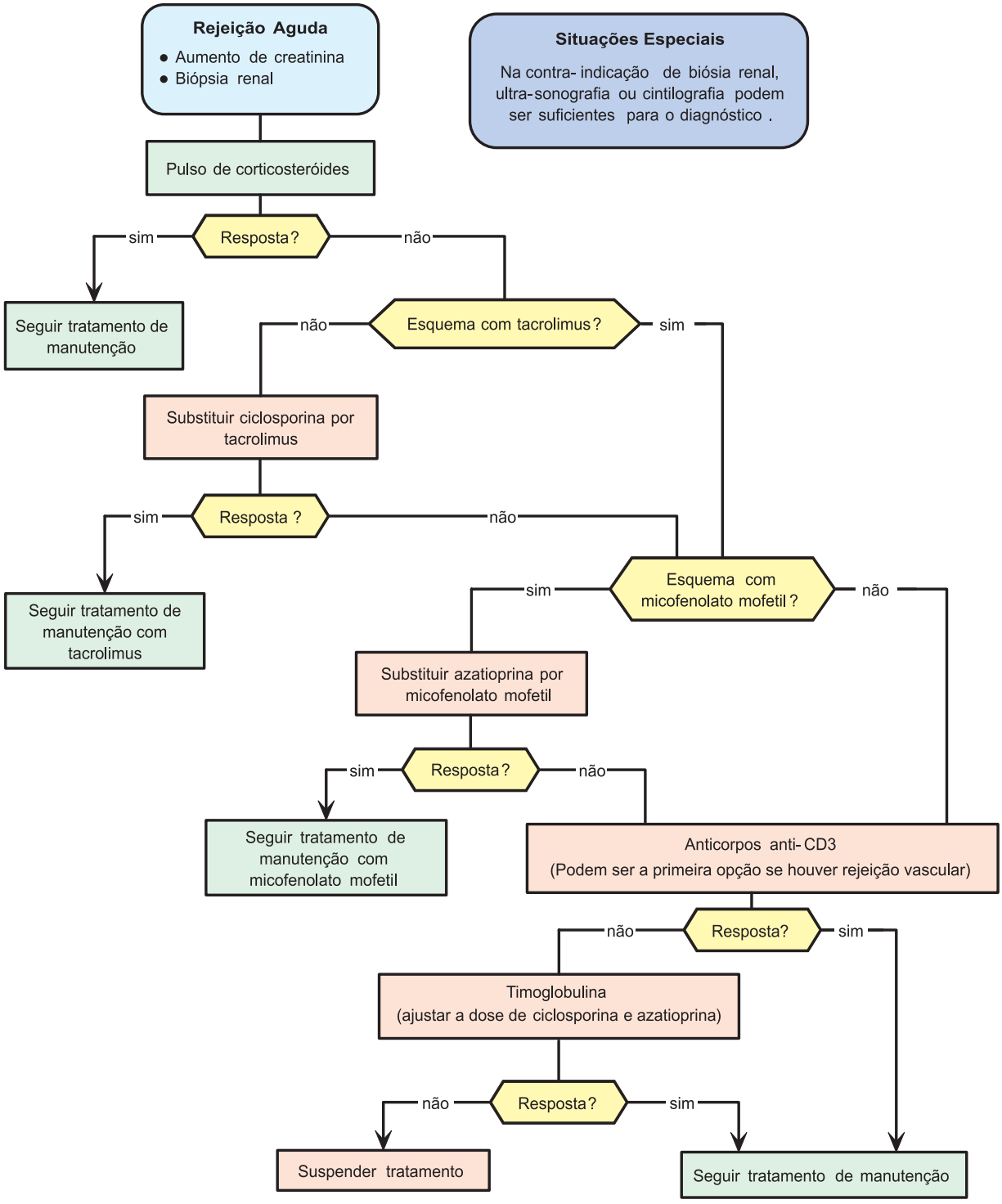
Manutenção
Utiliza-se uma das associações abaixo:
- azatioprina + ciclosporina + corticosteróides
- azatioprina + tacrolimus + corticosteróides
- *Micofenolato mofetil e sirolimus podem ser alternativas à azatioprina.*

Pacientes com
nefropatia crônica do enxerto

- Micofenolato mofetil pode ser introduzido no lugar da azatioprina com suspensão ou redução significativa da dose dos inibidores da calcinúrina.
- Em pacientes que apresentarem efeitos adversos importantes ao micofenolato mofetil (diarréia incapacitante, leucopenia, plaquetopenia ou anemia graves) pode ser utilizado sirolimus.

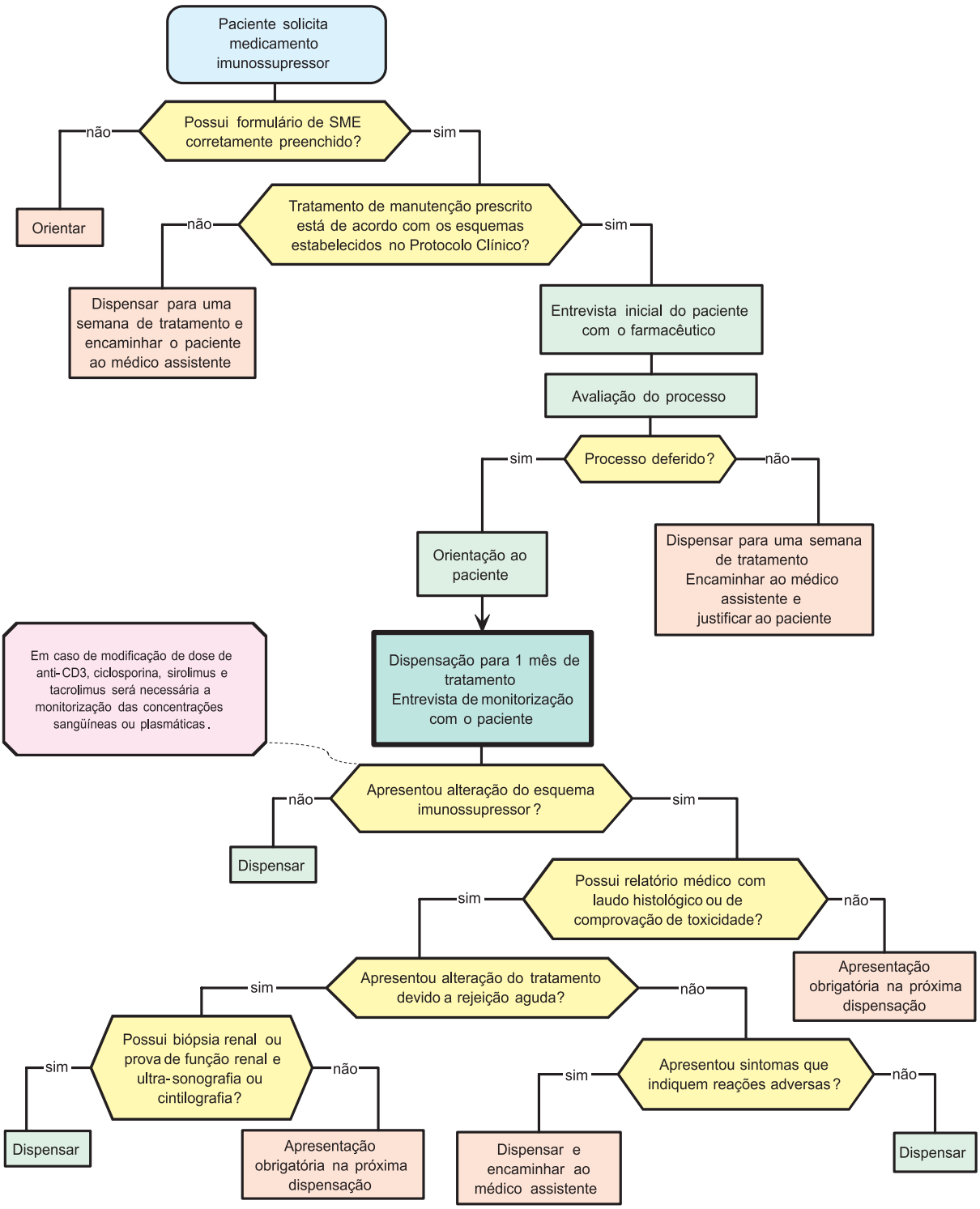
Fluxograma de Tratamento de Imunossupressores para o Transplante Renal no manejo da Rejeição Aguda

Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monocional Murino Anti-CD3 (OKT3), Basiliximab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona



Fluxograma de Dispensação de Ciclosporina, Azatioprina, Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Sirolimus, Anticorpo Monocional Murino Anti-CD3 (OKT3), Basiliximab, Globulina Antilinfocitária, Globulina Antitimocitária, Metilprednisolona, Prednisona

Imunossupressores para o Transplante Renal



Guia de Orientação ao Paciente
Medicamentos Imunossupressores no Transplante Renal

ESTE É UM GUIA SOBRE OS MEDICAMENTOS QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

OS MEDICAMENTOS IMUNUSSUPRESSORES SÃO UTILIZADOS PARA EVITAR A REJEIÇÃO DO ORGANISMO AO ÓRGÃO TRANSPLANTADO.

A TERAPIA QUE VOCÊ IRÁ COMEÇAR É FUNDAMENTAL PARA A ADAPTAÇÃO DO ORGANISMO AO ÓRGÃO TRANSPLANTADO. É MUITO IMPORTANTE QUE VOCÊ SIGA AS RECOMENDAÇÕES QUE SEU MÉDICO E A EQUIPE DE SAÚDE IRÃO LHE PRESTAR.

1. ONDE GUARDAR O MEDICAMENTO

- Guarde os medicamentos em locais protegidos do calor e da umidade e evite lugares com variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Guarde basiliximab e daclizumab na geladeira, mas lembre-se de que não precisam ser congelados.
- Conserve os comprimidos na embalagem original.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance de crianças.

2. NA HORA DE TOMAR O MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas inteiras, sem abri-las ou mastigá-las, com um copo de água.
- Estabeleça um horário para tomar os medicamentos e siga sempre esse mesmo horário.
- Consulte a tabela abaixo ou procure orientação do farmacêutico sobre como tomar o medicamento – se de estômago vazio ou cheio.

Medicamento	Estômago vazio (antes das refeições ou 2 horas após as refeições)	Estômago cheio (durante ou logo após as refeições)
Azatioprina		X
Ciclosporina*		X
Metilprednisona		X
Micofenolato mofetil	X	
Prednisona		X
Sirolimus*		X
Tacrolimus*	X	

* Os medicamentos marcados com o asterisco podem ser tomados com o estômago vazio ou cheio; o importante é fixar o horário e seguir sempre o mesmo esquema.

- Prepare as injeções no momento da aplicação. Procure orientação do médico ou enfermeiro sobre como aplicá-las.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima dose no horário usual. Não tome a dose dobrada.
- Não guarde porções de solução injetável que não foram usadas: descarte o que não utilizar no momento da aplicação.

3. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS PODEM SURGIR

- Apesar dos benefícios que estes medicamentos trazem, é possível que apareçam reações desagradáveis, como náuseas, vômitos, perda de apetite, diarréia, prisão de ventre, entre outros.

- Estes medicamentos diminuem as defesas do organismo. Por isso, é possível o desenvolvimento de doenças infecciosas, em várias partes do organismo, desde doenças de pele até quadros de pneumonia.
- Se sentir algum sintoma desagradável, mesmo que possa parecer um resfriado comum, comunique ao seu médico imediatamente.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

4. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do seu médico, porque eles podem interagir com os que você está tomando, causando prejuízos ao seu organismo;
- Vacinação deve ser evitada, assim como o contato com pessoas que tenham sido vacinadas.

5. GESTAÇÃO E AMAMENTAÇÃO

- Para a maioria dos medicamentos imunossupressores, o risco de causar problemas ao feto não é descartado. Comunique ao médico imediatamente em caso de gravidez.
- Não é recomendada a amamentação durante o tratamento com imunosupressores, pois eles passam para o leite, podendo trazer problemas ao recém-nascido.

6. RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES:

- Não deixe de tomar o medicamento; procure sempre tê-lo em quantidade suficiente para que não falte até a próxima retirada.
- Evite contato com pessoas portadoras de doenças infecciosas.
- Consulte regularmente seu médico.
- Mantenha uma boa higiene bucal e procure fazer revisões com seu dentista durante o tratamento, pois podem ocorrer problemas devido ao uso destes medicamentos.

7. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne à farmácia em um mês, com os seguintes documentos:
  - receita médica
  - documento de Identidade
- Caso seja necessário, o farmacêutico irá lhe indicar alguns exames laboratoriais para serem apresentados na próxima dispensação.

8. OUTRAS INFORMAÇÕES

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

Termo de Consentimento Informado

Medicamentos Imunossupressores no Transplante Renal

Eu, _____(nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados aos **medicamentos imunossupressores**, para o tratamento profilático ou terapêutico da rejeição do transplante renal.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso o tratamento seja interrompido.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que os medicamentos podem trazer os seguintes benefícios:

- diminuição das chances de rejeição aguda do transplante;
- diminuição das chances de rejeição crônica do transplante;
- aumento da sobrevida do transplante.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos classificados na gestação como:
  - **categoria B** (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): basiliximab
  - **categoria C** (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): ciclosporina, micofenolato mofetil, prednisona, sirolimus, tacrolimus, daclizumab, OKT3, anticorpos policlonais
  - **categoria D** (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina
- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- aumento do risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer), principalmente com o uso associado destes medicamentos;
- necessidade de dosar os níveis sangüíneos de alguns dos medicamentos;
- possibilidade de ocorrência de diversos efeitos colaterais, de acordo com os diferentes medicamentos:
  - **Azatioprina:** principais efeitos tóxicos incluem os sistemas hematológico e gastrointestinal. Também podem ocorrer: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarréia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade.
  - **Ciclosporina:** principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicerídeos. Também podem ocorrer: formigamentos, dor no peito, infarto do miocardio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia.

- **Micofenolato mofetil:** principais reações adversas incluem diarréia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos. Também podem ocorrer: dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos no corpo, coceiras, ulcerações na pele, espinhas, vermelhidão da pele, prisão de ventre, náuseas, azia e dor de estômago, perda de apetite, gases, gastrite, gengivite, hipertrofia gengival, hepatite, sangue na urina, aumento da freqüência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabete melito, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalemia, hipercalemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse.
- **Prednisona**: insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pêlos no corpo, espinha, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabete mélito, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade.
- **Sirolimus**: pressão baixa, palpitação, insuficiência cardíaca, desmaios, hemorragias, trombose, microangiopatia trombótica, doença vascular periférica, insônia, tremores, ansiedade, confusão, depressão, tontura, fraqueza ou rigidez muscular, neuropatia, formigamento, sonolência, aumento da quantidade de pêlos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo, ulcerações na pele, arrotos, gases, gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarréia, prisão de ventre, náusea, vômitos, perda de apetite, perda de peso, hipertrofia gengival, alteração de enzimas hepáticas, diminuição das células brancas, vermelhas e das plaquetas do sangue, retardamento na cicatrização, síndrome hemolítico-urêmica, acúmulo de linfa, aumento do colesterol e dos triglicerídeos, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes mélito, febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata, alterações visuais.
- **Tacrolimus**: principais efeitos adversos incluem tremores, dor de cabeça, diarréia, pressão alta, náusea e disfunção renal. Também podem ocorrer: dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão, diarréia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia e dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, perda de cabelo, aumento da quantidade de pêlos no corpo, vermelhidão de pele, coceiras, anemia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, desordens na coagulação, síndrome hemolítico-urêmica, edema periférico, alterações metabólicas (hipo/hipercalemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabete melito, elevação de enzimas hepáticas, toxicidade renal, diminuição importante do volume da urina, febre, acúmulo de líquido no abdômen e na pleura, fraqueza, dor lombar, atelectasias, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais.
- **Basiliximab**: ausência de efeitos colaterais significativos. Efeitos colaterais ocorrem em concomitância com outros medicamentos imunossupressores em decorrência de imunossupressão cumulativa. Os efeitos adversos mais freqüentes são distúrbios no

trato gastrointestinal incluindo prisão de ventre, náusea, diarréia, dor abdominal, vômitos e dispepsia. Outros efeitos adversos incluem: arritmias, insuficiência cardíaca, dor no peito, pressão alta ou baixa, desordens vasculares, dor de cabeça, tremores, tontura, insônia, ansiedade, depressão, neuropatia, formigamentos, gastroenterite, gases, hemorragia, sangue nas fezes, hipertrofia gengival, espinhas, vermelhidão de pele, coceiras, ulcerações na pele, impotência sexual, sangue na urina, alterações na freqüência urinária, desconforto ao urinar, disfunção renal, hipo/hipercalemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hematomas, púrpuras, hemorragias, trombose, aumento das células vermelhas do sangue, diminuição das plaquetas do sangue, dores osteomusculares, nas costas e pernas, catarata, conjutivite, alterações visuais.

- **Daclizumab**: ausência de efeitos colaterais significativos. Efeitos colaterais ocorrem em concomitância com outros medicamentos imunossupressores em decorrência de imunossupressão cumulativa. Os efeitos adversos mais freqüentes são distúrbios gastrointestinais. Outros efeitos incluem: pressão alta ou baixa, taquicardia, trombose, sangramento, dor no peito, depressão, ansiedade, insônia, tremores, dor de cabeça, tontura, espinhas, coceiras, aumento da quantidade de pêlos no corpo, vermelhidão de pele, suor noturno, prisão de ventre, náusea, diarréia, vômitos, dor abdominal, azia, dor de estômago, gases, gastrite, hemorróidas, diminuição do volume de urina, dor ao urinar, dano renal, sangramentos no trato urinário, diabete melito, desidratação, dores no corpo e articulações, falta de ar, tosse, atelectasias, febre, dores, cansaço, acúmulo de linfa, visão turva e edema.
- **Anticorpos anti-CD3**: dor no peito, aumento da freqüência cardíaca, aumento ou diminuição da pressão arterial, microangiopatia trombótica, confusão, coma, alucinações, convulsões, tonturas, desmaios, tremores e dor de cabeça, coceiras, vermelhidão da pele, diarréia, vômitos, dores no corpo e articulações, febre, intolerância à luz, edema pulmonar, meningite asséptica, fadiga, aumento da uréia e creatinina, falta de ar, chiado no peito, reações de hipersensibilidade e sintomas tipo resfriado.
- **Anticorpos policlonais**: pressão alta ou baixa, taquicardia, inchaço, dor no peito, vermelhidão na pele, coceiras, diminuição das células vermelhas, brancas e plaquetas do sangue, hipercalemia, linfadenopatia, dor abdominal, diarréia, náusea, estomatite, sangramentos, gastrite, fragilidade óssea, dores no corpo e articulações, reações anafiláticas, vasculite, falta de ar, disfunção renal, febre, calafrios, dor de cabeça, mal-estar.

• O risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou da mesma forma ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos imunossupressores que farão parte do meu tratamento;

Estou ciente que, se suspender este tratamento sem orientação médica, corro o risco de perder o transplante e de voltar a necessitar de diálise;

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro, finalmente, ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu regime imunossupressor constará de uma combinação das seguintes medicações:

Medicamento	Fabricante	Data		Rubrica do paciente
		Início	Suspensão	
Anticorpos anti-CD3				
Anticorpos policlonais: especificar				
Azatioprina				
Basiliximab				
Ciclosporina				
Corticosteróides				
Daclizumab				
Micofenolato Mofetil				
Sirolimus				
Tacrolimus				

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
_____ Assinatura e carimbo do médico	_____ Data	

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

Anexo 2

Cartas-Modelo

Carta Farmacêutico/Médico

Data: ___/___/____

Prezado Dr.(a) _____

Em virtude do trabalho de acompanhamento farmacoterapêutico e de farmacovigilância que vem sendo realizado nas unidades de dispensação do SUS, estamos encaminhando seu paciente_____(nome do paciente), em uso do(s) medicamentos(s)_____para:

☐ avaliação sobre as seguintes manifestações clínicas apresentadas:

_____

_____

☐ avaliação das alterações nos seguintes 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

