



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

VOLUME 2
2ª EDIÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE



PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

VOLUME 2
2ª EDIÇÃO



BRASÍLIA - DF
2013

© 2013 MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Venda proibida. Distribuição gratuita. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 2ª edição – 2013 – 2.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção à Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 9º andar.

Brasília - DF - CEP: 70058-900

Tel.: (61) 3315-2626

Fax: (61) 3225-0054

Site: www.saude.gov.br/sas

E-mail: gabsas@saude.gov.br

**Suporte técnico, operacional e financeiro, no âmbito
do Programa de Apoio ao Desenvolvimento
Institucional do Sistema Único de
Saúde – PROADI – SUS:**

HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

Unidade de Sustentabilidade Social

R. Javari, 182, B. Mooca

São Paulo - SP - CEP: 03112-100

Tel.: (11) 2081.6400

Site: www.haoc.com.br

E-mail: livroprotocolos@haoc.com.br

Normalização de pré-textuais:

Editora MS

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

FICHA CATALOGRÁFICA

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.
Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas / Ministério da
Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – 2. ed. – Brasília : Ministé-
rio da Saúde, 2013.
596 p. : il.

ISBN 978-85-334-2097-7

1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes diagnósticas. 3. Diretrizes
terapêuticas. I. Título.

CDU 614

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2013/0788

Títulos para indexação:

Em inglês: *Clinical Practice Guidelines*

Em espanhol: *Guías de Práctica Clínica*

APRESENTAÇÃO

Ministério da Saúde



O Ministério da Saúde, norteado pelo propósito de oferecer à população brasileira acesso as ações e serviços de qualidade, reconhece o desafio que se impõe de acelerar o processo de desenvolvimento do Sistema Único de Saúde (SUS), objetivando torná-lo ainda mais acolhedor e resolutivo.

Os onze objetivos estratégicos definidos no planejamento para 2011-2014 incluem a assistência farmacêutica articulada com a produção e regulação econômica de medicamentos, além da incorporação tecnológica e avaliação para definição e atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

A isso, veio juntar-se a criação, em dezembro de 2011, e a plena operacionalização da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS, a CONITEC, integrando diversos setores do Ministério da Saúde (secretarias, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e a Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS), o Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e o Conselho Federal de Medicina - CFM, que passou a exercer importante papel na qualificação do conhecimento e dos processos de avaliação e deliberação, com repercussão direta e imediata na elaboração desses Protocolos.

Essa elaboração passou também a ser mais integrativa nas áreas técnicas da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS e da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE, do Ministério da Saúde, as quais, em conjunto com a coordenação executiva do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, no âmbito dos Projetos de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde – PROADI-SUS – mantiveram a elaboração de novos protocolos e procederam à revisão e atualização dos protocolos incluídos nesta segunda edição do volume 2, que também traz outros recentemente publicados.

É compensador apresentar ao público brasileiro, que inclui usuários, profissionais da saúde, gestores do SUS, agentes públicos e privados da assistência à saúde e operadores do direito, esta edição de “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas”. Esta ação reforça o compromisso do Ministério da Saúde, representando uma garantia da atenção à saúde com o crivo da qualidade técnica e científica das condutas diagnósticas, terapêuticas e de cuidados assistenciais que se expressam nos protocolos e diretrizes publicados.



A sociedade, independente de qualquer classe social e em qualquer país, enfrenta permanentemente desafios e escolhas, incluindo a definição do padrão do sistema saúde e do seu financiamento.

No Brasil, mesmo após 25 anos de criação do Sistema Único de Saúde - SUS, a sociedade ainda busca e reivindica formas de financiamento para a saúde com o objetivo de torná-la universal e com acesso para todos, garantindo os benefícios, a justiça social e a igualdade de acesso.

Os recursos ainda são escassos e por isso qualquer procedimento a ser incorporado ao SUS deve observar seus princípios evitando, por exemplo, o desperdício gerado por decisões com base individual, que possam comprometer a estruturação e a funcionalidade do Sistema Único de Saúde. Um objeto de pesquisa ou uma hipótese jamais deve ser antecipado como conhecimento científico ou tornar-se uma conduta diagnóstica ou terapêutica estabelecida antes das verificações e validações necessárias.

No Brasil existem cerca de 60 mil produtos destinados para procedimentos na área da saúde, dos quais 50% são comercializados. Infelizmente hoje, no nosso país, a escolha por medicamentos mais caros, mesmo que de igual resultado, ainda é uma realidade e representa um grande desperdício de recursos públicos.

De 2004 a 2011, segundo dados da Anvisa, 419 novos medicamentos de 147 laboratórios solicitaram registro no Brasil. No entanto, apenas 3% mostraram ser realmente inovadores ou comprovaram o benefício terapêutico para justificar o registro. Uma avaliação similar a esta foi realizada na década de 1980, pelo FDA, com 385 produtos das 25 maiores empresas farmacêuticas dos Estados Unidos da América, verificando-se que 84% dos medicamentos trouxeram pouca ou nenhuma contribuição para a saúde.

Esta realidade começou a mudar com a nova Lei Federal que regulou a incorporação tecnológica e criou a CONITEC. Assim, foi reforçada a necessidade para que se estabeleçam diretrizes, protocolos terapêuticos e procedimentos de qualidade, seguros, eficazes e que sejam gratuitos a todos aqueles que deles efetivamente necessitem.

Neste contexto, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) têm o objetivo de estabelecer os critérios de diagnóstico de doenças, o algoritmo de tratamento com os medicamentos e suas respectivas doses adequadas, os mecanismos para o monitoramento clínico em relação à efetividade do tratamento e a supervisão de possíveis efeitos adversos. Observando ética e tecnicamente a prescrição médica, os PCDT, também, objetivam criar mecanismos para uma prescrição segura e eficaz.

Esta edição revisada e ampliada do volume 2, publicado em 2010, inclui 25 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Outros se seguirão, em um processo dinâmico de complementação e atualização, estando previsto para 2014 o volume 3 e uma edição específica dos protocolos e diretrizes da oncologia.

A elaboração e atualização de PCDT integram os “Projetos de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS” como produto do “Núcleo de Coordenação e Elaboração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Medicamentos de Alto Custo do Ministério da Saúde”, sob a coordenação da Secretaria de Atenção à Saúde – SAS. Os protocolos também foram desenvolvidos associados ao “Sistema Informatizado para Gerenciamento e Implementação dos PCDT do Ministério da Saúde”, sob a coordenação da SCTIE. O desenvolvimento de ambos também só foi possível por meio da parceria firmada com Hospital Alemão Oswaldo Cruz para suporte técnico, gerencial e financeiro das iniciativas.

A SAS agradece a todos os nominados neste volume que contribuíram, e continuam a contribuir, com o trabalho de atualização e elaboração dos PCDT. Afinal, todos somos responsáveis pela melhoria do acesso e da qualidade do SUS, nosso objetivo maior.

APRESENTAÇÃO

Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos



Há poucas décadas atrás, cerca de metade dos recursos diagnósticos e terapêuticos hoje existentes não estavam disponíveis. A aceleração das inovações tem marcado de forma profunda a atenção à saúde neste século.

A escalada do conhecimento e a velocidade com que este se transforma em produtos inovadores atendem, de um lado, ao legítimo anseio de médicos, pacientes e gestores de sistemas de saúde em poderem dispor e oferecer mais e melhores recursos diagnósticos e terapêuticos. Hoje dificilmente seria concebível pensar em sistemas de saúde universais e integrais sem os recursos tecnológicos que abarcam desde as vacinas e os antibióticos – grandes conquistas do século passado – até os medicamentos para tratamento da AIDS e diversas tecnologias e conhecimentos para doenças do aparelho circulatório e câncer, que mudaram os paradigmas da atenção, da prevenção e da promoção à saúde. A própria Atenção Básica – que está longe de ser simples – hoje requer novas tecnologias que envolvem telemedicina, atendimento com monitoramento à distância da população idosa e recursos para diagnóstico nos pontos de cuidado que, muitas vezes, requerem nanotecnologia e permitem ganhos de escala e possibilidades de realização de multitestes rápidos para diversas doenças. Estes, por exemplo, beneficiam e permitem ações eficazes para as gestantes e crianças, tendo altas especificidade, sensibilidade e facilidade de manejo adequado em áreas carentes.

De outro lado, a tecnologia pode se transformar num instrumento que leva a cisão da sociedade entre aqueles que possuem acesso e capacidade de pagamento e cidadãos que podem ser excluídos em função da falta de recursos, da forma de organização dos serviços que utilizam excessivamente procedimentos caros e de relevância limitada e do custo crescentes de muitas abordagens intensivas em tecnologia. É sempre um desafio para a gestão de tecnologias evitar que um maior peso das questões relacionadas à rentabilidade econômica ocorra em detrimento de seu papel social. A incorporação de uma nova tecnologia precisa subordinar-se a uma adequada utilização na prática assistencial, de forma a gerar os melhores impactos esperados sobre a saúde da população.

A elaboração e publicação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) têm papel essencial nesse processo.

O Brasil procede à elaboração e publicação de PCDT para várias doenças e condições, mas notadamente para aquelas tratadas com os medicamentos hoje integrantes do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF/DAF/SCTIE/MS), sem deixar de contemplar o Componente Básico da Assistência Farmacêutica, e consolida o processo de criação de políticas públicas baseadas em evidências científicas, todos com foco na qualificação dos processos diagnósticos e terapêuticos.

No trabalho articulado de elaboração e atualização dos protocolos, a SAS e a SCTIE, a partir da vigência da Lei 12.401 e do Decreto 7.646, ambos de dezembro de 2011, passaram a contar com a CONITEC, na avaliação para incorporação, desincorporação ou ampliação de uso de tecnologias (exames, procedimentos, medicamentos e produtos para a saúde), e com a periódica atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, integrando-se ao processo de elaboração e atualização dos PCDT, da RENAME e da Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde – RENASES.

Paralelamente a esse trabalho, e muitas vezes motivado por ele, o Ministério da Saúde tem concebido e executado iniciativas ligadas à ciência, tecnologia e assistência farmacêutica no SUS, visando a desenvolver o Brasil nesses setores, como aquelas levadas a cabo pela SCTIE, por meio de seus departamentos de Ciência e Tecnologia (DECIT), do Complexo Industrial e Inovação em Saúde (DECIIS), de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) e de Gestão e Incorporação Tecnológica em Saúde (DGITS). Entre essas

iniciativas se encontram as redes nacionais de pesquisa clínica e as parceria para o desenvolvimento produtivo (PDP), além da progressiva expansão da assistência farmacêutica e de uma política integrada e abrangente de incorporação tecnológica, que otimizam os processos que visam ao desenvolvimento nacional, de modo pactuado nas instâncias tripartites, envolvendo a orientação do conhecimento tecnológico pelas necessidades de saúde, a negociação de preços, aquisição e distribuição de medicamentos, com positivos resultados sociais (ampliação da RENAME e maior cobertura assistencial) e econômicos para o SUS.

Assim, os PCDT publicados implicam um trabalho que vai além do técnico e do científico e envolve um amplo espectro de parceiros da sociedade civil, empresariais e da política de desenvolvimento social e econômico. Um processo dinâmico e permanente de se contemplar novas demandas e realidades de um País em franco processo de transformação e de inclusão social.

APRESENTAÇÃO

Hospital Alemão Oswaldo Cruz



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

A atuação de seu corpo clínico e assistencial contribuiu para que o Hospital recebesse as chancelas de certificações no âmbito internacional como a *Joint Commission International* – JCI (2009 / 2012), *Telemedicine for the Mobile Society* - TEMOS (2007 / 2009 / 2013) e *Surgical Review Corporation* - SRC (2009).

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

O Instituto de Educação em Ciências em Saúde (IECS) resulta do posicionamento estratégico em desenvolver a educação e a pesquisa na área da saúde, para a geração e disseminação do conhecimento e qualificação profissional, tendo iniciado suas atividades no ano de 2006. Para a consecução de seus objetivos na área de educação, o IECS promove atividades de capacitação e formação profissional presenciais e à distância, através dos seus Programas de Educação Continuada e de Pós-Graduação em suas unidades: Unidade de Educação em Saúde (UES), Unidade de Pesquisas em Saúde (UPS), Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS).

Em setembro de 2013, teve início a Escola Técnica de Educação em Saúde, reforçando a vocação do Hospital como centro de formação profissional em saúde.

SUSTENTABILIDADE SOCIAL

Em 2008, ao lado de outras cinco entidades privadas, o Hospital Alemão Oswaldo Cruz foi habilitado pelo Ministério da Saúde como “Hospital de Excelência”. Criado esse vínculo formal com o poder público, em novembro de 2008, foi assinado o Termo de Ajuste para Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (SUS), na condição de Entidade Beneficente de Assistência Social, para o triênio 2009-2011.

No final de 2011, ocorreu a assinatura do segundo Termo de Ajuste para Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS, para o triênio 2012-2014, com a inclusão de 14 projetos ligados a gestão, pesquisa, capacitação e tecnologia, ampliando os benefícios oferecidos à população brasileira.

Para atender a este Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS), foi inaugurada em 2009 a Unidade de Sustentabilidade Social, localizada no bairro da Mooca, em São Paulo, para centralizar o gerenciamento dos projetos. Esta Unidade também abriga dois projetos, “Programa Integrado de Controle do Câncer Mamário e Programa de Prevenção e Rastreamento do Câncer Colorretal”, que fizeram parte do triênio 2009-2011 e tiveram sua continuidade neste novo triênio 2012-2014. Em 2012, esta Unidade Ambulatorial de Sustentabilidade Social obteve a certificação internacional emitida pela JCI - *Joint Commission International Accreditation Standards for Ambulatory Care*

O projeto de “Elaboração, Revisão e Implementação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas”, parte integrante deste Programa no primeiro triênio 2009-2011 e neste segundo triênio 2012-2014, é desenvolvido pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz e visa, conforme as prioridades definidas pelo Ministério da Saúde

(MS), à qualificação da assistência e à orientação da organização dos fluxos, otimizando o uso de recursos em correspondência ao quadro epidemiológico, assim como uso racional dos medicamentos de alto custo. Para tanto nesta gestão mantém uma equipe de coordenação técnica que faz a interface com o Ministério da Saúde nos processos de elaboração e de avaliação dos protocolos que são encaminhados para edição da minuta a ser publicada como Portaria SAS.

Um de seus objetivos é a publicação de livros contendo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) produzidos durante a sua execução.

Nesta 2ª edição do volume 2 do livro de PCDT, o Hospital Alemão Oswaldo Cruz reafirma a importância do relacionamento com o Ministério da Saúde, com agradecimento particular à Secretaria de Atenção à Saúde e à Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), cujo comprometimento foi fundamental para o sucesso e andamento do projeto dos PCDT. Por fim, a instituição acredita que, com o apoio aos projetos acordados com o Ministério da Saúde, sua contribuição torna-se mais efetiva para o desenvolvimento do Sistema Único de Saúde.

APRESENTAÇÃO

Os Editores



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

A elaboração e a publicação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para as doenças e condições tratadas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) consolidam o processo de criação de políticas públicas baseadas em evidências científicas.

Vários outros PCDT encontram-se em diferentes estágios de elaboração e publicação, todos com foco na qualificação dos processos diagnósticos e terapêuticos nos níveis da atenção especializada à saúde.

A dinâmica de elaboração dos PCDT adotada nesta edição foi mantida em relação ao processo anterior, em termos dos métodos de elaboração e de alcance de consenso interno e na forma de obtenção de consenso externo, por meio de chamada em consulta pública nacional, com a publicação dos PCDT no Diário Oficial da União.

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

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

O GT/MS tem a liderança executiva de médica da Assessoria Técnica da SAS/MS e conta com a consultoria técnica de um médico com experiência na criação de protocolos e diretrizes, ligado à CTE/HAOC, sendo a edição das versões de todos os textos uma responsabilidade conjunta, que inclui uma equipe de três farmacêuticos e dois médicos internistas. A CTE/HAOC age proativamente na formação dos grupos elaboradores, no repasse a eles das normas editoriais publicadas (Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, hoje em revisão pela Subcomissão de PCDT da CONITEC) e no auxílio contínuo nos processos de busca da literatura, de estabelecimento de padrões de qualidade e de relevância dos estudos encontrados, bem como na interpretação técnica das evidências científicas disponíveis.

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

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

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

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

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

Quando publicado em consulta pública, o PCDT passa para uma segunda etapa. As sugestões de usuários, médicos, empresas farmacêuticas e entidades representativas de classes profissionais e de pacientes, independentemente de sua forma de entrada no Ministério da Saúde, são encaminhadas para avaliação pelos grupos elaboradores. Sugestões validadas e referendadas por estudos científicos com adequação metodológica para avaliação de eficácia e segurança são incorporadas aos textos dos PCDT. Quando se tratar de medicamento ou procedimento não constante da RENAME, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS ou da RENASES (Relação Nacional de Ações ou Serviços de Saúde), um parecer técnico é solicitado ao grupo elaborador do PCDT e submetido à CONITEC. Esta Comissão avalia a relevância, a pertinência e o impacto orçamentário da incorporação da tecnologia em pauta: se recomendada pela CONITEC e aprovada pelo Secretário de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, é inserida no novo texto do PCDT e incluída no SUS.

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

SUMÁRIO



APRESENTAÇÃO

Ministério da Saúde	3
Secretaria de Atenção à Saúde	5
Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos	7
Hospital Alemão Oswaldo Cruz	9
Os Editores	11

ESTRUTURA E MONTAGEM	15

PROTOCOLOS

Acromegalia	21
Anemia aplástica adquirida	43
Anemia hemolítica autoimune	63
Asma	81
Diabete insípido	109
Dislipidemia: prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite	125
Doença de Alzheimer	147
Doença de Paget – osteíte deformante	169
Doença de Wilson	185
Doença pulmonar obstrutiva crônica	203
Epilepsia	233
Esclerose múltipla	265
Esclerose sistêmica	289
Espondilose	311
Esquizofrenia	321
Fenilcetonúria	363
Hemangioma infantil	379
Hepatite autoimune	399
Imunossupressão no transplante hepático em pediatria	417
Leiomioma de útero	439
Osteogenese imperfeita	467
Púrpura trombocitopênica idiopática	481
Síndrome de ovários policísticos e hirsutismo/acne	507
Síndrome nefrótica primária em adultos	531
Sobrecarga de ferro	555
Editores e Equipe técnica	579
Grupo técnico	580
Consultores	581

ANEXOS

Anexo I – Tabela de registro de eventos adversos	585
Anexo II – Carta-modelo	587
Anexo III – Ficha de registro de intervenção farmacêutica	589
Anexo IV – Tabela de registro da dispensação	591

ESTRUTURA E MONTAGEM DOS PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Os Editores



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

MÓDULO 1 - DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

As linhas gerais de diagnóstico, tratamento, monitorização clínica e laboratorial da doença são tratadas nesta seção. As diferentes intervenções terapêuticas são abordadas sob a perspectiva de criação de uma *linha de cuidado* envolvendo os vários níveis de atenção. Quando não fazia parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), adstrito, portanto, à Atenção Básica, o medicamento recomendado não constou no módulo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

Os textos dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), juntamente com o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, foram publicados no Diário Oficial da União. As normas para elaboração das diretrizes terapêuticas também foram estabelecidas por meio de portaria específica.

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

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

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

2 INTRODUÇÃO

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

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

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

4 DIAGNÓSTICO

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

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

7 CASOS ESPECIAIS

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

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

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

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

9 CENTRO DE REFERÊNCIA

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

10 TRATAMENTO

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

10.1 FÁRMACOS

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

10.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

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

10.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Define o tempo de tratamento e os critérios para sua interrupção. Tão importante quanto os critérios de início são os critérios de finalização de tratamento. Ênfase é dada no esclarecimento destes critérios com vista à proteção dos pacientes.

10.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

11 MONITORIZAÇÃO

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

12 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

13 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

MÓDULO 2 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

Com o objetivo de facilitar o entendimento por parte do paciente e/ou de seus cuidadores, o texto é escrito em linguagem de fácil compreensão. Em algumas situações, porém, são mantidos os termos técnicos devido à falta de um sinônimo de fácil entendimento pelo paciente. Nessas situações, o médico assistente é o responsável por tais esclarecimentos. São citados como possíveis efeitos adversos os mais frequentemente descritos pelo fabricante do medicamento ou pela literatura científica. Efeitos raros são referidos apenas quando apresentam grande relevância clínica.

O TER pode dizer respeito a um único medicamento ou a um conjunto deles, a serem ou não empregados simultaneamente para a doença em questão. No TER que se refere a mais de um medicamento, ficam assinalados, de forma clara para o paciente, os que compõem seu tratamento. Em alguns casos, os Protocolos incluem medicamentos que não fazem parte do CEAF, apresentando dispensação por meio de outros Componentes da Assistência Farmacêutica ou blocos de financiamento. Tais medicamentos não são incluídos no TER, não sendo seu preenchimento, nesses casos, obrigatório.

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

MÓDULOS 3 E 4 - FLUXOGRAMAS

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



Os fluxogramas adotam a seguinte padronização:



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



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



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



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



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



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



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



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

Alguns aspectos referente à estrutura, previamente estabelecidos, podem facilitar a compreensão dos fluxogramas de dispensação e são a seguir discutidos.

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

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

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

O profissional deve averiguar se a CID-10, a(s) dose(s) prescrita(s), o(s) exame(s) necessário(s) para avaliação da solicitação do medicamento está(ão) em conformidade com o estabelecido no PCDT. As doses representam, via de regra, o mínimo e o máximo recomendado por dia, a fim de facilitar o cálculo do quantitativo a ser dispensado por mês. É recomendável que os **exames necessários para monitorização** do tratamento também sejam solicitados antes do início do tratamento para fim de acompanhamento laboratorial, não sendo exame

obrigatório para a avaliação da solicitação do medicamento e portanto não estão descritos neste item.

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

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

- **Processo deferido?**

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

- **Orientar ao paciente**

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

- **Realização de entrevista farmacoterapêutica de monitorização**

Sugere-se uma entrevista a cada dispensação, sendo que a Ficha Farmacoterapêutica serve de registro das informações de seguimento do paciente.

A cada dispensação, ou quando especificado no PCDT, o farmacêutico deve solicitar, avaliar e registrar os exames laboratoriais, bem como registrar os eventos adversos ocorridos, utilizando a **Tabela de registro de eventos adversos** (Anexo I). Nessa tabela deve ser registrado o evento adverso relatado, sua intensidade, bem como a conduta praticada.

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

A **Tabela de registro da dispensação** (Anexo IV) deve ser preenchida com informações sobre data da dispensação, medicamento (registrando-se o nome comercial para controle do produto efetivamente dispensado), lote, dose, quantidade dispensada e farmacêutico responsável pela dispensação. Nesta tabela também pode ser indicada a eventual necessidade de que a próxima dispensação seja feita mediante parecer médico. A Tabela foi elaborada para registro de um único medicamento, devendo ser usadas tantas tabelas quantas forem necessárias para usuários de mais de um medicamento.

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

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

rência de eventos adversos.

Orientação sumária, na forma de perguntas e respostas sobre alterações laboratoriais ou eventos adversos mais relevantes e que necessitem de avaliação médica, encontra-se na **Ficha Farmacoterapêutica**.

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

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

MÓDULO 5 - FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

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

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

1 DADOS DO PACIENTE

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

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

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

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

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

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

MÓDULO 6 - GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

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

ACROMEGALIA

Portaria SAS/MS nº 199, de 25 de fevereiro de 2013, republicada em 22 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 04/05/2011.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Acromegaly” [Mesh] “Therapeutics” e restringindo-se para ensaios clínicos randomizados e meta-análises, sem restrição de data ou idioma, em humanos, identificaram-se 32 estudos. Desses, foram desconsiderados os artigos sobre tratamento cirúrgico da acromegalia e sobre reposição de GH após tratamento da acromegalia e os observacionais, sem grupo controle e sem desfechos clínicos ou laboratoriais descritos, restando 13 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos “Acromegaly” e “Treatment” e restringindo-se para ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises, sem restrição de data ou idioma, resultaram 79 estudos. Cinco deles que não haviam sido encontrados no Medline foram considerados para elaboração deste Protocolo.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo “Acromegaly” para busca de revisões sistemáticas, foram encontradas 3 revisões completas, sendo que nenhuma delas se referia ao tratamento da acromegalia, e 3 protocolos de revisões a serem realizadas, uma das quais se refere ao tratamento medicamentoso da acromegalia, mas ainda não apresenta resultados.

Foram também consultados consensos de sociedades internacionais e nacional, livros-texto de Endocrinologia e base de dados UpToDate, versão 19.2. Todas as fontes utilizadas tiveram suas referências revisadas na tentativa de se obterem outros estudos relevantes.

A fim de atualização deste Protocolo, nova busca foi realizada na base de dados Medline/Pubmed em 29/10/2012, utilizando-se os mesmos termos e limites. Seis novos artigos foram encontrados, porém nenhum deles foi considerado para a elaboração do texto, por não preencherem os critérios de inclusão da busca anterior. Da mesma forma e na mesma data, uma nova busca na base de dados Cochrane foi realizada, mas não foram encontradas revisões sistemáticas para inclusão neste Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica e insidiosa. Em aproximadamente 98% dos casos, é causada por adenomas hipofisários secretores do hormônio de crescimento (GH) – os somatotropinomas. Nesses casos, a doença pode ser esporádica ou familiar. Em cerca de 2%, é causada pela hipersecreção eutópica ou ectópica do hormônio liberador de GH (GHRH) e, muito raramente, pela secreção ectópica de GH. O excesso de GH estimula a secreção hepática de insulin-like growth factor-I (IGF-1), que causa a maioria das manifestações clínicas da acromegalia (1,2).

Os tumores hipofisários produtores de GH se originam de uma proliferação clonal benigna dos somatotrofos (células produtoras de GH localizadas na hipófise anterior), envolvendo mecanismos genéticos, hormonais e de sinalização intracelular. O pico de incidência da acromegalia ocorre entre os 30 e 50 anos; pacientes mais jovens em geral exibem tumores mais agressivos. Em relação ao tamanho, classificam-se como microadenomas (com menos de 1 cm) ou macroadenomas (com 1 cm ou mais), sendo que mais de 70% dos tumores causadores de acromegalia são do segundo tipo (1,2). Os tumores hipofisários exibem grande heterogeneidade de comportamento biológico, podendo apresentar pelo menos 5 subtipos, de acordo com sua estrutura à microscopia eletrônica (3). A resposta às diversas modalidades terapêuticas parece

Consultores: Rafael Selbach Scheffel, Rossana Corbo Ramalho de Mello, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Mileine Mosca, Roberto Eduardo Schneiders e Luciana Costa Xavier

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

depende dessa heterogeneidade e da presença ou interação com receptores específicos dopaminérgicos e somatostatinérgicos e seus diversos subtipos (3-6).

Além das manifestações clínicas e complicações, existem evidências de aumento da mortalidade de pacientes com acromegalia (7). A mortalidade tem sido associada à doença não controlada, demonstrada pelos níveis de GH e IGF-1 e pela presença de hipertensão arterial (8).

Doença incomum, a incidência de acromegalia é de aproximadamente 3 casos por milhão de pessoas por ano em estudos conduzidos na Europa e nos Estados Unidos (1). Em estudos realizados na Europa, a prevalência varia de 40 a 70 casos por milhão de habitantes (9-13). Não foram encontrados levantamentos epidemiológicos no Brasil.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

O tratamento pode ser cirúrgico, radioterápico ou medicamentoso. É chamado primário o primeiro tratamento utilizado (em geral com intuito de controlar a doença em longo prazo). O tratamento secundário tem por objetivo controlar a doença nos pacientes não compensados após a realização do tratamento primário.

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

- E22.0 Acromegalia e gigantismo hipofisário

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de acromegalia é feito pela suspeita clínica, por comprovação de excesso hormonal em exames laboratoriais e por exames de imagem para determinação da causa de excesso de GH (14-16).

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Por ser uma doença insidiosa, o atraso no diagnóstico em geral é de 7 a 10 anos. Os sintomas da acromegalia podem decorrer do próprio tumor hipofisário produtor de GH, como defeitos visuais, paralisia de nervos cranianos (por invasão de seio cavernoso) e cefaleia, ou resultar do excesso de GH e de IGF-1 (1,2).

O excesso de GH pode se manifestar por sinais clínicos de crescimento excessivo (macrognatia, crescimento de pés e mãos, hipertrofia de tecidos moles, macroglossia), por complicações musculoesqueléticas (artralgias, síndrome do túnel do carpo, miopatia) e por complicações sistêmicas, como hipertensão arterial sistêmica (em até 30% dos pacientes) e ainda diabetes melito, cardiopatia, hipertrofia de ventrículo esquerdo e apneia do sono. Em pacientes jovens que ainda não tiveram o fechamento da cartilagem de crescimento, há registro de crescimento estatural exagerado e gigantismo (1,2,17). Além disso, alguns estudos retrospectivos demonstraram aumento da incidência de neoplasia, especialmente de cólon, porém tal associação permanece controversa (18,19).

Um grupo significativo de pacientes pode apresentar sintomas e sinais decorrentes da hiperprolactinemia, tais como alterações menstruais e galactorreia no sexo feminino, e impotência, sintomas de hipogonadismo e galactorreia no sexo masculino (20), o que muitas vezes leva ao diagnóstico do distúrbio.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A maioria dos pacientes com acromegalia apresenta níveis elevados de GH e IGF-1. A comprovação desse excesso hormonal é imprescindível para o diagnóstico e deve ser feita pela dosagem de níveis séricos basais de IGF-1 e de GH após sobrecarga de glicose (14-16).

A dosagem dos níveis séricos de IGF-1 é o melhor teste inicial para o diagnóstico, estando os níveis elevados na maioria dos pacientes. Os valores de referência variam de acordo com a idade e com os métodos de dosagem utilizados; os resultados, portanto, devem ser avaliados levando-se em conta essas variações, com os valores normais sendo fornecidos pelo laboratório (1,14). Por tais razões, é importante que, durante o tratamento e a monitorização da doença, sejam utilizados os mesmos métodos de dosagem dos níveis séricos de GH e IGF-1.

A avaliação laboratorial inicia com a dosagem de IGF-1 e, após, com a do nível sérico de GH. A secreção de GH em indivíduos normais é pulsátil e estimulada por diversos fatores. Além disso, a concentração sérica de GH pode ser alterada por várias doenças, como diabetes melito descompensado, doenças hepáticas e desnutrição.

Assim sendo, a dosagem isolada de GH tem pouca utilidade diagnóstica, pois valores elevados são encontrados em indivíduos normais em resposta a estímulos fisiológicos ou em indivíduos com outras doenças que tenham ocasionado sua elevação (1). Entretanto, um valor muito baixo de GH (abaixo de 0,4 ng/mL) exclui o diagnóstico de acromegalia, especialmente se associado a nível sérico de IGF-1 normal (2,14).

A dosagem de GH após sobrecarga de glicose é um teste laboratorial dinâmico que permite a demonstração da não supressão da secreção de GH. O teste é feito com dosagens de GH antes e 30, 60, 90 e 120 minutos após o paciente receber 75 g de glicose por via oral. Em pacientes normais, os níveis de GH caem para níveis abaixo de 0,4 ng/mL em pelo menos uma das dosagens, sendo esse o ponto de corte para caracterizar não supressão (20-23). Pacientes com diagnóstico de diabetes melito não devem ser submetidos à sobrecarga de glicose. Para eles, o valor basal de GH e o mesmo ponto de corte de 0,4 ng/mL devem ser adotados para caracterizar a não supressão.

A dosagem do nível sérico de IGF-1 e o teste de supressão de GH após sobrecarga de glicose são também empregados para avaliação de resposta ao tratamento.

Outro exame laboratorial importante é a glicose de jejum, pela elevada prevalência de diabetes melito nos pacientes com acromegalia. A função adeno-hipofisária deve ser avaliada por meio dos níveis séricos dos seguintes hormônios: cortisol, TSH, T4 livre, prolactina, LH, FSH e testosterona total (em homens). Nas mulheres, a determinação dos ciclos menstruais é suficiente para avaliação gonadal (14-16).

4.3 DIAGNÓSTICO POR EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem permitem determinar a origem do excesso de GH. Como a principal causa de acromegalia (cerca de 98% dos casos) é um tumor hipofisário produtor de GH, todos os pacientes devem ser submetidos a ressonância magnética (RM) de sela túrcica. Os pacientes com contraindicação a esse exame devem realizar tomografia computadorizada (TC) de sela túrcica. Nos raros casos com diagnóstico clínico e laboratorial de acromegalia com RM ou TC de sela túrcica sem evidência de adenoma, tumores ectópicos produtores de GH ou de GHRH devem ser pesquisados. Para isso, o paciente deve ser submetido a TC de tórax e de abdômen (1).

4.4 OUTROS EXAMES

Para avaliação das complicações decorrentes da acromegalia, recomenda-se a realização, em todos os pacientes, de ecocardiografia, avaliação de distúrbios do sono e, devido a relatos de aumento da incidência de neoplasia de cólon em alguns estudos, colonoscopia (1,15). Além disso, pacientes com tumores hipofisários que à RM apresentem contato com o nervo óptico ou tenham queixas visuais devem ser submetidos a exame oftalmológico com realização de campimetria visual.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos neste Protocolo todos os pacientes com diagnóstico de acromegalia confirmado por manifestações clínicas e comprovação laboratorial de excesso hormonal (elevação de IGF-1 e de GH). Exames de imagem (RM ou TC) também são obrigatórios para identificação da causa da doença.

Para análogos da somatostatina

Para o tratamento primário com análogos da somatostatina, o paciente deve ter contraindicação ao tratamento cirúrgico e não apresentar sintomas compressivos secundários ao tumor.

Para o tratamento secundário, são elegíveis os pacientes que, após 3-6 meses do procedimento cirúrgico, não apresentarem critérios de controle da doença e aqueles que foram submetidos à radioterapia, mas ainda sem controle da doença (associado ou não a radioterapia).

Para cabergolina

O tratamento primário com cabergolina não é preconizado neste Protocolo.

Para o tratamento secundário, são elegíveis os pacientes que, após 3-6 meses de uso regular de análogos de somatostatina, não apresentarem critérios de controle da doença, caso em que devem ser associados estes medicamentos, ou não tolerarem os análogos da somatostatina.



6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos todos os pacientes com intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Pacientes com acromegalia devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica em serviços especializados de Neurocirurgia com neuroendocrinologia. A existência de centro de referência facilita a avaliação diagnóstica, o tratamento, o ajuste de doses conforme necessário e o controle de efeitos adversos.

Serviços em que apenas um ou dois neurocirurgiões são responsáveis pelas cirurgias transesfenoidais de hipófise têm melhor resultado e menor chance de complicações. Isto depende do ganho de experiência do cirurgião e não da técnica utilizada (endoscopia ou microscopia).

8 TRATAMENTO

O tratamento da acromegalia pode envolver procedimentos cirúrgicos, radioterapia e terapia medicamentosa. Para esta última, estão disponíveis no mercado brasileiro três classes de medicamentos: agonistas da dopamina, análogos da somatostatina e antagonistas do receptor de GH. Para a atuação das duas primeiras classes, é necessária a presença de receptores funcionais específicos no adenoma hipofisário secretor de GH; já a ação do antagonista do receptor de GH independe das características moleculares do adenoma, pois atua bloqueando a ação do GH em nível periférico (20).

Neste Protocolo, incluem-se as duas primeiras classes: agonistas da dopamina (cabergolina) e análogos da somatostatina (octreotida e lanreotida). O antagonista do receptor de GH (pegvisomanto) não é incluído em decorrência da limitação de dados que demonstrem a efetividade e a segurança do medicamento por períodos mais prolongados e, também, por uma relação de custo-efetividade bastante desfavorável.

A acromegalia deve ser monitorizada não só para o controle dos sintomas, mas também para a diminuição da mortalidade. Além do tratamento da doença, os pacientes também devem receber tratamento para as complicações decorrentes, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e doenças cardíacas.

Cirurgia

Na maioria dos casos, o tratamento primário da acromegalia é cirúrgico (14,15,20). A remoção completa do tumor secretor de GH resulta em resolução bioquímica e melhora das alterações clínicas. O tratamento cirúrgico pode levar à cura, sendo, por isso, o tratamento de escolha em pacientes com microadenomas, macroadenomas não invasivos e tumores que provocam sintomas compressivos. O resultado do tratamento cirúrgico depende de diversos fatores, tais como critérios anatômicos do tumor e experiência do cirurgião. Em pacientes com microadenomas, a taxa de sucesso (normalização do IGF-1) descrita na literatura é de 75%-95%; em pacientes com macroadenomas não invasivos, a taxa é de 40%-68% (15,24). Três estudos retrospectivos com 31, 28 e 58 pacientes (25-27), realizados no Brasil, mostraram taxas de remissão bioquímica (dosagem de IGF-1 dentro dos níveis normais para sexo e idade e nadir de GH após sobrecarga de glicose abaixo de 1 ng/mL) de 16%, 35,5% e 70,7%, respectivamente.

Para tumores com extensão para seio cavernoso ou outras características de maior invasão, o tratamento cirúrgico não resultará em cura. Apesar da baixa probabilidade de cura, os pacientes podem se beneficiar do tratamento cirúrgico pela melhor resposta a outras terapias posteriores (28,29).

As principais complicações relacionadas ao tratamento cirúrgico são fístula líquórica, infecções (meningite e sinusite), hipopituitarismo e diabetes insípido. A taxa de mortalidade da cirurgia transesfenoidal, quando realizada por neurocirurgiões com experiência no procedimento, é inferior a 1% (15).

O tratamento pré-operatório com análogos da somatostatina não é preconizado neste Protocolo, conforme justificado posteriormente.

Radioterapia

A radioterapia é considerada terapia de terceira linha. Em geral, é utilizada nos pacientes que não atingiram controle da doença após o tratamento cirúrgico e medicamentoso (20).

O controle da doença com radioterapia, definido pela normalização de GH e IGF-1, ocorre em 50%-60% dos pacientes em 5-10 anos e em 65%-87% dos pacientes em 15 anos, demonstrando a dependência do tempo para o efeito completo da radiação. Já o controle do crescimento do tumor ocorre em 90%-100% dos casos logo após o tratamento (30-33).

As principais complicações da radioterapia são hipopituitarismo, defeitos visuais, tumores secundários, eventos cerebrovasculares e possivelmente alterações neurocognitivas em longo prazo (1).

Análogos da somatostatina

Os análogos da somatostatina são os principais medicamentos usados no tratamento da acromegalia e agem pela estimulação do receptor da somatostatina. Dessa maneira, eles diminuem a secreção de GH e a proliferação dos somatotrofos (1).

As octreotida e lanreotida são os dois análogos da somatostatina, incluídos neste Protocolo, disponíveis em formulações de curta e longa duração, sendo este último o mais utilizado atualmente na prática clínica. A formulação de curta duração da octreotida é frequentemente empregada para avaliar a tolerabilidade do paciente ao medicamento, antes de iniciar o uso da formulação de longa duração.

No Brasil, atualmente, as formas de longa duração disponíveis são octreotida LAR (long acting release) e lanreotida solução injetável de liberação prolongada. A primeira propicia níveis plasmáticos efetivos por aproximadamente 28 dias após injeção intramuscular única. A segunda é uma preparação aquosa da lanreotida de liberação prolongada e é administrada por injeção subcutânea uma vez a cada 28-56 dias (15,20).

Os estudos que avaliaram a eficácia desses medicamentos mostram grandes variações nos seus resultados, podendo chegar a taxas de resposta de 70%. Tal variação provavelmente decorre dos diferentes critérios utilizados na seleção dos pacientes. Um possível viés dos estudos que apresentaram taxas mais elevadas de resposta é a seleção de pacientes respondedores e sem efeitos adversos na fase run in (15,34). Em pacientes não selecionados, a taxa de resposta cai para cerca de 40% (35). Além da resposta bioquímica, em cerca de 75% dos pacientes há diminuição de mais de 20% (em média 50%) do tumor produtor de GH (36).

Existem estudos sobre o uso desses medicamentos como tratamento primário, tratamento prévio à cirurgia e tratamento secundário (após a cirurgia).

Tratamento primário

Somente um ensaio clínico randomizado avaliou o tratamento com análogos da somatostatina em comparação com o tratamento cirúrgico (37). Cento e quatro pacientes com diagnóstico recente de acromegalia e sem tratamento prévio foram randomizados para cirurgia transesfenoidal ou para tratamento com octreotida de liberação prolongada. O estudo tinha desenho aberto, e o desfecho primário foi definido como “sucesso no tratamento”, dividido em “sucesso total” (IGF-1 dentro do valor normal para idade e sexo e GH médio abaixo ou igual a 2,5 mcg/L) e “sucesso parcial” (IGF-1 dentro do valor normal ou queda de 50% em relação ao basal e GH médio entre 2,5-5,0 mcg/L; ou IGF-1 dentro do valor normal ou queda de 50% em relação ao basal e GH médio abaixo ou igual 2,5 mcg/L). Os pacientes foram acompanhados por 48 semanas, e a resposta foi avaliada nas semanas 12, 24 e 48. Os pacientes do grupo octreotida de liberação prolongada que não apresentavam resposta poderiam ser submetidos à cirurgia na semana 24, e os do grupo cirurgia também poderiam iniciar octreotida de liberação prolongada na semana 12. Os resultados demonstraram uma taxa de “sucesso no tratamento” na semana 24 maior para cirurgia (49% vs 25%, $p = 0,047$) e igual na semana 48 (39% vs 28%), tendo os autores concluído que o tratamento medicamentoso não difere do cirúrgico. O estudo apresenta diversas limitações que dificultam sua interpretação: não descrição das características basais dos pacientes randomizados e dos perdidos ao longo do estudo, uso de um desfecho com pouca significância clínica (incluindo pacientes controlados e não controlados como “sucesso no tratamento”) e comparação na semana 48 (quando os pacientes poderiam já ter sido submetidos ao tratamento do grupo comparador). Com isso, usando-se os dados da semana 24 e considerando-se somente os pacientes com “sucesso total ao tratamento”, a cirurgia mostrou-se superior ao tratamento



medicamentoso (48,8% vs 25%, $p = 0,04$) (38).

As demais evidências para a indicação de uso dos análogos da somatostatina são derivadas de estudos observacionais potencialmente enviesados por seleção de pacientes respondedores e sem efeitos adversos na fase de run in (34,39). Além disso, a maioria dos estudos tem desenho aberto e não dispõe de grupo comparador.

Conforme exposto anteriormente e em virtude da fragilidade das evidências disponíveis para o tratamento primário da acromegalia com análogos da somatostatina, esta conduta deve ser reservada para os pacientes com contraindicação ao tratamento cirúrgico e sem sintomas compressivos secundários ao tumor.

Tratamento prévio à cirurgia

O tratamento prévio à cirurgia com análogos da somatostatina foi avaliado por diversos estudos com resultados divergentes. Para a elaboração deste Protocolo foram utilizados somente trabalhos prospectivos e que apresentassem grupo controle (40-44).

O primeiro estudo (40), um ensaio clínico não randomizado, avaliou 24 pacientes com diagnóstico recente de acromegalia. Os pacientes com contraindicação ou que não aceitavam usar octreotida como pré-tratamento serviram de grupo controle (13 pacientes) e os demais utilizaram octreotida por 12 semanas. O desfecho primário foi remissão da doença, definida como normalização dos níveis séricos de IGF-1 e nadir de GH abaixo de 1 mcg/L após sobrecarga de glicose. Os dois grupos não mostraram diferenças quando avaliados após o tratamento cirúrgico em relação a este desfecho (55% no grupo que recebeu octreotida vs 69% no grupo controle, $p > 0,05$).

Um estudo semelhante, também com delineamento não randomizado, avaliou 19 pacientes com acromegalia tratados com octreotida por via subcutânea e 19 controles (sem tratamento medicamentoso) pareados para gravidade da doença (41). Não houve diferença em relação a taxas de remissão quando considerados os níveis de IGF-1, GH basal ou GH após teste de tolerância à glicose. Além disso, não foram observadas diferenças em relação a complicações cirúrgicas.

Em um ensaio clínico randomizado, 82 pacientes recentemente diagnosticados foram avaliados para inclusão no estudo, tendo 32 sido randomizados para tratamento com octreotida e 30 para tratamento cirúrgico direto. O desfecho primário mais uma vez foi cura da acromegalia, definida como normalização dos níveis séricos de IGF-1 e nadir de GH abaixo de 1 mcg/L após sobrecarga de glicose, avaliada 3 meses depois do tratamento cirúrgico. Quando utilizados os dois critérios (IGF-1 e nadir de GH), novamente não houve diferença entre os grupos em relação à taxa de cura (35% no grupo que recebeu octreotida vs 23% no grupo controle, $p = 0,4$) (42).

Outro estudo prospectivo e randomizado avaliou o tratamento com octreotida LAR em macroadenomas invasivos: 19 pacientes foram randomizados para receber o medicamento por 3 meses e 20 foram randomizados para cirurgia, todos operados pelo mesmo cirurgião. Quando avaliadas, as taxas de cura (baseadas em normalização de IGF-1 e GH) foram maiores no grupo que recebeu tratamento no terceiro e no sexto mês após a intervenção (31,6 vs 5%, $p = 0,04$ e 42,1% vs 10%, $p = 0,03$, respectivamente), mas este benefício foi perdido com o seguimento em longo prazo (31,6% vs 10%, $p = 0,13$) (43).

Em um terceiro ensaio clínico randomizado, o medicamento empregado para tratamento pré-operatório foi lanreotida, utilizada por 16 semanas antes da cirurgia. Quarenta e nove pacientes foram randomizados para receber tratamento e 49 submetidos a tratamento cirúrgico. A taxa de cura (mais uma vez definida como normalização de IGF-1 e GH) foi de 38,8% no grupo tratado e de 18,4% no grupo randomizado diretamente para cirurgia, após 4 meses do tratamento ($p = 0,025$). Apesar do resultado positivo, o estudo apresenta algumas limitações, como o pequeno número de pacientes e perdas de seguimento (44).

Com base nas evidências, o tratamento prévio à cirurgia com análogos da somatostatina não é recomendado para os pacientes com acromegalia.

Tratamento secundário

A indicação com melhor embasamento na literatura para o uso dos fármacos é para pacientes que não responderam ao tratamento cirúrgico. Nos submetidos à radioterapia, os fármacos também têm indicação no período em que o tratamento radioterápico ainda não controlou a doença.

Um dos primeiros estudos com delineamento adequado foi conduzido por Ezzat e colaboradores em 1992 (45). Esse ensaio clínico randomizado duplo-cego incluiu 115 pacientes, dos quais 70% apresentavam doença persistente após tratamento cirúrgico ou radioterápico. Os pacientes do grupo intervenção receberam octreotida subcutânea na dose de 50 mcg de 8/8 horas por uma semana, aumentada posteriormente para 100 mcg de

8/8 horas por mais 3 semanas. O grupo controle recebeu placebo com as mesmas características. Durante o estudo, todos os pacientes tinham a resposta à terapia avaliada com medidas de GH e IGF-1 em diversos momentos (0, 2 e 4 semanas de tratamento e 4 semanas após o término). Fim dessa fase, 104 pacientes foram randomizados para receber duas doses diferentes de octreotida, 100 ou 250 mcg de 8/8 horas por 6 meses. Novamente os pacientes tiveram as respostas avaliadas em diversos momentos (0, 3 e 6 meses de tratamento e 1 mês após o término). O estudo demonstrou que os pacientes do grupo octreotida, quando comparados com os do grupo placebo, apresentaram redução dos níveis de GH e IGF-1. O benefício foi evidenciado 2 semanas após o início do tratamento e perdido com sua interrupção. Na segunda fase do estudo, 68% e 55% dos pacientes apresentaram níveis normais de IGF-1, nos grupos dose baixa e dose alta, respectivamente. Novamente, o benefício foi perdido com a suspensão do tratamento. Além disso, o tratamento foi relacionado com melhora de sinais e sintomas.

Uma meta-análise analisou a eficácia dos medicamentos em relação ao controle da doença (46). Foram incluídos somente estudos prospectivos, com mais de 5 pacientes, com pelo menos 3 meses de tratamento e que apresentassem dados de GH/IGF-1 ou taxas de resposta. No total foram incluídos 12 estudos com 612 pacientes nos quais foi avaliado o uso de octreotida de liberação prolongada e 19 estudos com 914 pacientes que usaram lanreotida LAR como terapia secundária. Do total de pacientes, 424 dos 612 tratados com octreotida (69,3%) e 283 dos 914 tratados com lanreotida (31%) foram incluídos em estudos que tinham como critério de seleção ter respondido ao tratamento previamente. Além disso, somente um deles era cego. A duração média dos estudos foi de 15,5 meses para ambos os fármacos (6-36 meses). No grupo como um todo (n=612), 57% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento quando avaliados os níveis de GH e 67% quando avaliados os níveis de IGF-1. No grupo lanreotida como um todo (n=914), 48% dos pacientes apresentaram resposta ao tratamento quando avaliados os níveis de GH e 47% quando avaliados os níveis de IGF-1. Nos pacientes tratados com octreotida selecionados pela resposta ao tratamento (n=424), houve uma maior proporção dos que normalizaram o IGF-1, quando comparados com os do grupo não selecionado (68 vs 63%, $p < 0,05$). Nos tratados com lanreotida, os valores foram de 56% no grupo selecionado versus 42% no grupo não selecionado.

Uma segunda meta-análise analisou o efeito dos análogos da somatostatina sobre o coração dos pacientes com acromegalia (47). Foram incluídos todos os estudos que apresentassem dados de desfechos relacionados à função cardíaca, resultando em 18 trabalhos e 290 pacientes. Nenhum ensaio clínico randomizado foi incluído, e a maioria dos estudos eram séries de casos não controladas. As análises de heterogeneidade demonstraram significância para a maioria dos desfechos avaliados, limitando as conclusões. Nos pacientes que utilizaram análogos da somatostatina, houve diminuição da frequência cardíaca e do índice de massa do ventrículo esquerdo e aumento do tempo de duração do exercício. Apesar disso, essa meta-análise tem muitas limitações e seus resultados não devem servir como critério para o tratamento.

Uma terceira meta-análise verificou o efeito dos medicamentos no metabolismo da glicose (48). Foram incluídos estudos que descrevessem pelo menos 3 semanas de tratamento com análogos de somatostatina, dispusessem de dados sobre metabolismo da glicose antes e depois do uso dos fármacos e não houvessem selecionados os pacientes com base na resposta prévia ao tratamento. Foram incluídos 31 estudos na análise, totalizando 619 pacientes. A maioria deles eram séries de casos. Diversos análogos foram utilizados e o tempo de tratamento variou de 3 semanas a 96 meses. Não houve diferença quando avaliadas glicose de jejum ou hemoglobina glicosilada e houve diminuição dos níveis de insulina. Os resultados demonstraram que os medicamentos podem modificar o metabolismo glicêmico, porém com significância clínica limitada.

Na literatura científica atual, inexistem trabalhos comparando diretamente os dois medicamentos disponíveis (octreotida LAR e lanreotida solução injetável de liberação prolongada por meio de ensaios clínicos randomizados duplos-cegos. No entanto, ensaios clínicos do tipo crossover e abertos resultaram em eficácia clínica comparável entre os dois medicamentos, sendo que lanreotida autogel apresenta maior facilidade de administração e possibilidade de administrações com intervalo de tempo mais prolongado em alguns pacientes (49,50).



Agonistas da dopamina

Antes do surgimento dos análogos da somatostatina, os únicos medicamentos disponíveis para tratamento da acromegalia eram os agonistas da dopamina - bromocriptina e cabergolina, inexistindo estudos adequados comparando os dois fármacos. O uso desses medicamentos em monoterapia tem eficácia muito limitada. Em um estudo prospectivo, não controlado, com 64 pacientes com acromegalia, cabergolina suprimiu a secreção de IGF-1 para menos de 300 mcg/L em 39% dos casos. Nos pacientes com IGF-1 acima de 750 mcg/L, a resposta foi ainda pior, com apenas 17% tendo alcançado esses níveis de IGF-1 (51).

O uso desses medicamentos como terapia aditiva em pacientes que não responderam aos análogos de somatostatina também permanece controverso. A maioria dos estudos disponíveis tem delineamento não controlado e apresenta viés de seleção, com inclusão de pacientes com tumores que também secretam prolactina. Em um estudo prospectivo, 19 pacientes com acromegalia e resistentes ao tratamento com análogos de somatostatina receberam cabergolina em tratamento adjuvante, e em 8 deles (42%) os níveis de IGF-1 foram normalizados (52).

Em recente meta-análise, não foram encontrados estudos randomizados ou controlados por placebo sobre o uso de cabergolina em pacientes com acromegalia. Em 9 estudos avaliados, a cabergolina foi utilizada em monoterapia e 34% dos pacientes alcançaram níveis normais de IGF-1, e em 5 estudos ela foi utilizada como terapia aditiva aos análogos de somatostatina, tendo 52% dos pacientes atingido níveis normais de IGF-1 (53). A falta de estudos com delineamento adequado limita os achados dessa meta-análise, bem como o uso dos medicamentos em monoterapia para tratamento de pacientes com acromegalia.

Com base nas evidências acima, o tratamento da acromegalia com agonistas da dopamina em monoterapia não é recomendado, exceto nos casos de intolerância aos análogos da somatostatina (15,54). Nos pacientes sem resposta ao tratamento com análogos de somatostatina, esses medicamentos podem ser adicionados (55). Pela ausência de estudos, a bromocriptina não é indicada neste Protocolo.

8.1 FÁRMACOS

- Octreotida: ampola de 0,1 mg/mL
- Octreotida de liberação prolongada: frasco-ampola de 10, 20 e 30 mg/mL
- Lanreotida solução injetável de liberação prolongada: seringa preenchida de 60, 90 e 120 mg
- Cabergolina: comprimido de 0,5 mg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Octreotida

Deve ser utilizada somente para testar a tolerabilidade do paciente aos análogos da somatostatina. Para isso, utiliza-se uma injeção de 100 mcg por via subcutânea.

Octreotida de liberação prolongada

Deve-se iniciar com 20 mg de 28/28 dias. A dose deve ser modificada de acordo com a resposta do paciente (baseada em níveis séricos de GH e IGF-1), devendo os ajustes ser feitos em intervalos de 3-6 meses. Nos pacientes que não apresentam resposta, a dose deve ser aumentada para 30 mg de 28/28 dias. A dose máxima é de 40 mg de 28/28 dias, podendo ser atingida nos pacientes sem resposta à dose de 30 mg. Nos casos com controle da doença, pode-se tentar a redução da dose (de 30 mg para 20 mg, por exemplo) ou o aumento do intervalo de aplicação (de 4 para 6 semanas, por exemplo). A aplicação é feita por via intramuscular.

Lanreotida solução injetável de liberação prolongada

Deve-se iniciar com 90 mg, 1 vez por mês. Após 3 meses, avalia-se a resposta clínica e o controle da doença por meio da dosagem dos níveis séricos de GH e IGF-1. Se os sintomas se mostrarem estáveis e os níveis hormonais normais, a dose poderá ser reduzida para 60 mg, 1 vez por mês. Se os sintomas e os níveis de IGF-1 estiverem normais, mas os níveis de GH basal estiverem acima de 1-2,5 ng/mL, a dose é mantida em 90 mg, mensalmente. Se o paciente apresentar sintomas não controlados ou níveis elevados de GH ou IGF-1, a dose deverá ser aumentada para 120 mg, 1 vez por mês (dose máxima). A aplicação é feita por via subcutânea profunda.

Cabergolina

Deve-se iniciar com 1 mg por semana por via oral, podendo ser aumentada até 3,5 mg conforme a resposta e a tolerância do paciente. A dose deve ser modificada de acordo com a resposta do paciente (baseada em níveis séricos de GH e IGF-1), e os ajustes devem ser feitos em intervalos de 3-6 meses.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os pacientes com acromegalia podem ter o tratamento medicamentoso suspenso dependendo das respostas clínica e laboratorial apresentadas. A suspensão do tratamento medicamentoso está indicada para os que foram submetidos à radioterapia ou a tratamento cirúrgico adicional. Os demais devem ter o tratamento medicamentoso mantido para controle da doença.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Controle da secreção de GH e IGF-1;
- Controle do tumor e dos sinais e sintomas relacionados;
- Melhora dos sintomas de excesso de GH e IGF-1;
- Diminuição das complicações da acromegalia;
- Diminuição dos sintomas relacionados ao crescimento do tumor e suas complicações;
- Diminuição da mortalidade.

9 MONITORIZAÇÃO

A avaliação da resposta ao tratamento depende da modalidade terapêutica adotada. Para avaliação da resposta ao tratamento dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, devem ser solicitadas dosagens séricas de IGF-1 e GH após sobrecarga de glicose 3-6 meses depois do procedimento. No caso de diabéticos, devem ser realizadas dosagens de IGF-1 e GH basal sem sobrecarga de glicose.

Nos pacientes em uso de análogos da somatostatina ou agonista dopaminérgico a dosagem de GH após sobrecarga de glicose não é útil para monitorar a resposta terapêutica. Nesses casos, dosagens de IGF-1 e de GH devem ser efetuadas (20).

A acromegalia será considerada controlada quando a dosagem de IGF-1 encontrar-se dentro do nível normal para sexo e idade e o nadir de GH após sobrecarga de glicose for abaixo de 1 ng/mL (1). Recentemente, foi recomendado um novo ponto de corte para o GH após sobrecarga de glicose (0,4 ng/mL) (56). Pelo maior embasamento do ponto de corte, 1 ng/mL será o nível utilizado para corresponder à cura (8). Se houver discrepância entre as dosagens de GH e IGF-1, o julgamento clínico pode ser importante e norteará a conduta.

Nos pacientes com doença controlada, esses exames devem ser repetidos trimestralmente no primeiro ano e, após, anualmente. Naqueles em que a doença não estiver controlada, a periodicidade dos exames deverá ser mantida no primeiro ano e, após esse período, dependerá da adição de novos tratamentos e da resposta a eles (1).

A avaliação com RM deve ser realizada 6-12 meses depois da cirurgia para acompanhamento. Após o primeiro exame de seguimento, a periodicidade da avaliação por RM vai depender da resposta do paciente ao tratamento. Quando houver sinais clínicos ou laboratoriais de recorrência, a RM deverá ser repetida (14).

Os principais efeitos adversos dos análogos da somatostatina são desconforto e cólicas abdominais, que melhoram com a manutenção do tratamento (em torno de 8-10 semanas após o início). Outra complicação descrita é o desenvolvimento de litíase biliar em até 20% dos pacientes, raramente causando colecistite. Não há necessidade de ultrassonografia de rotina para avaliação dessa complicação. Há relato de casos de desenvolvimento de pancreatite (15). Esses análogos da somatostatina também podem piorar estados hiperglicêmicos. Em pacientes que estiverem em tratamento e engravidarem, o medicamento deve ser suspenso.

Existem evidências de que o uso de cabergolina para o tratamento da doença de Parkinson pode ser relacionado ao desenvolvimento de doença valvar cardíaca. As doses, porém, são mais elevadas e o tratamento tem duração mais prolongada do que aquelas usadas para acromegalia. Em doses



empregadas para tratamento de prolactinomas, não foi encontrada essa associação (57,58).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com acromegalia devem manter acompanhamento por toda a vida, pela possibilidade de recidiva da doença, com avaliações clínica e laboratorial trimestrais no primeiro ano e, após, anualmente. Essa periodicidade pode ser modificada de acordo com a resposta aos tratamentos e com resultados de exames laboratoriais. As comorbidades associadas (hipertensão, diabetes melito, cardiomiopatia acromegálica) também devem ser avaliadas e acompanhadas no seguimento dos pacientes.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes com acromegalia devem ser atendidos em serviços especializados em Neurocirurgia com neuroendocrinologia, preferentemente de centros de referência, para seu adequado diagnóstico, tratamento e acompanhamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2558-73.
2. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3189-202.
3. Kovacs K, Horvath E. Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol*. 1986;3(1):18-33.
4. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):6290-5.
5. Horvath E, Kovacs K. Pathology of acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):161-5.
6. Neto LV, Machado Ede O, Luque RM, Taboada GF, Marcondes JB, Chimelli LM, et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):1931-7.
7. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Reunanen A, Valimaki MJ, Niskanen L, Markkanen H, et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4081-6.
8. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):667-74.
9. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223(4):327-35.
10. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999;2(1):29-41.
11. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T, et al. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 1990;59(1):55-62.
12. Etxabe J, Gaztambide S, Latorre P, Vazquez JA. Acromegaly: an epidemiological study. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(3):181-7.
13. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):439-46.
14. Barkan A, Bronstein MD, Bruno OD, Cob A, Espinosa-de-los-Monteros AL, Gadelha MR, et al. Management of acromegaly in Latin America: expert panel recommendations. *Pituitary*. 2010;13(2):168-75.
15. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1509-17.
16. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. [Recommendations for the treatment of acromegaly]. *Arqs Neuropsiquiatr*. 2010;68(1):1-10.

- tions of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(2):91-105.
17. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1992;21(3):597-614.
 18. Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res*. 2004;62 Suppl 1:108-15.
 19. Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(7):505-18.
 20. Vieira Neto L, Abucham J, Araujo LA, Boguszewski CL, Bronstein MD, Czepielewski M, et al. [Recommendations of Neuroendocrinology Department from Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for diagnosis and treatment of acromegaly in Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Dec;55(9):725-6.
 21. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(8):3537-42.
 22. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary*. 2003;6(4):175-80.
 23. Mercado M, Espinosa de los Monteros AL, Sosa E, Cheng S, Mendoza V, Hernandez I, et al. Clinical-biochemical correlations in acromegaly at diagnosis and the real prevalence of biochemically discordant disease. *Horm Res*. 2004;62(6):293-9.
 24. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol*. 2005;152(3):379-87.
 25. Boeving A, Borba LA, Rodrigues AM, Orichowski EB, Paz Filho GJ, Santos CM, et al. [Outcome of surgical treatment for acromegaly performed by a single neurosurgeon and cumulative meta-analysis]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(5):884-92.
 26. Barbosa ER, Zymberg ST, Santos Rde P, Machado HR, Abucham J. [Hormonal control of pituitary adenomas by transsphenoidal surgery: results of the first five years of experience]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(1):16-28.
 27. Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*. 2010;13(1):68-77.
 28. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, Cappabianca P, Cavallo LM, Lasio G, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):85-92.
 29. Jallad RS, Musolino NR, Kodaira S, Cescato VA, Bronstein MD. Does partial surgical tumour removal influence the response to octreotide-LAR in acromegalic patients previously resistant to the somatostatin analogue? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):310-5.
 30. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10(1):53-9.
 31. Erridge SC, Conkey DS, Stockton D, Strachan MW, Statham PF, Whittle IR, et al. Radiotherapy for pituitary adenomas: long-term efficacy and toxicity. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):597-601.
 32. Rowland NC, Aghi MK. Radiation treatment strategies for acromegaly. *Neurosurg Focus*. 2010;29(4):E12.
 33. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1992-2003.
 34. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3746-56.
 35. Mercado M, Borges F, Bouterfa H, Chang TC, Chervin A, Farrall AJ, et al. A prospective, multicentre study to investigate the efficacy, safety and tolerability of octreotide LAR (long-acting repeatable octreotide) in the primary therapy of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(6):859-

68.

36. Melmed S, Sternberg R, Cook D, Klibanski A, Chanson P, Bonert V, et al. A critical analysis of pituitary tumor shrinkage during primary medical therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4405-10.
37. Colao A, Cappabianca P, Caron P, De Menis E, Farrall AJ, Gadelha MR, et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(5):757-68.
38. Scheffel RS, Dora JM. Critical appraisal of a randomized trial: surgery is superior to octreotide LAR in newly diagnosed patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):134; author reply 135-6.
39. Cozzi R, Montini M, Attanasio R, Albizzi M, Lasio G, Lodrini S, et al. Primary treatment of acromegaly with octreotide LAR: a long-term (up to nine years) prospective study of its efficacy in the control of disease activity and tumor shrinkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1397-403.
40. Kristof RA, Stoffel-Wagner B, Klingmuller D, Schramm J. Does octreotide treatment improve the surgical results of macro-adenomas in acromegaly? A randomized study. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(4):399-405.
41. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Direct postoperative and follow-up results of transsphenoidal surgery in 19 acromegalic patients pretreated with octreotide compared to those in untreated matched controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3551-5.
42. Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, Aanderud S, Johannesen O, Svartberg J, et al. Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2984-90.
43. Shen M, Shou X, Wang Y, Zhang Z, Wu J, Mao Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J.* 2010;57(12):1035-44.
44. Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, Wang DY, Zhou J, He DS, et al. Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):661-6.
45. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med.* 1992;117(9):711-8.
46. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4465-73.
47. Maison P, Tropeano AI, Macquin-Mavier I, Giustina A, Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1743-7.
48. Mazziotti G, Floriani I, Bonadonna S, Torri V, Chanson P, Giustina A. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis: a metaanalysis of acromegaly studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1500-8.
49. Ronchi CL, Boschetti M, Degli Uberti EC, Mariotti S, Grottoli S, Loli P, et al. Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide (Autogel) 120 mg in patients with acromegaly previously treated with octreotide long acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(4):512-9.
50. Kelly P, Maher KT, Chew SL, Monson JP, Grossman AB, Jenkins PJ. A single-center open-label study to investigate the efficacy and safety of repeated subcutaneous injections of lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide. *Endocr Pract.* 2010;16(2):191-7.
51. 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(2):374-8.
52. Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S, Lasio G. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(2):209-15.
53. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-35.
54. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Di Sarno A, Cerbone G, Sarnacchiaro F, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):518-23.
55. Colao A, Filippella M, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G. Combined therapy of somatostatin analogues and dopamine agonists in the treatment of pituitary tumours. *Eur J Endocrinol.* 2007;156 Suppl 1:S57-63.
56. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A consensus on criteria

- for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):3141-8.
57. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, et al. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3348-56.
58. Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, et al. Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. Pituitary. 2009;12(3):153-7.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

OCTREOTIDA, LANREOTIDA, CABERGOLINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **octreotida, lanreotida e cabergolina**, indicadas para o tratamento da **acromegalia**.

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

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

- melhora dos sintomas e redução das complicações.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos: os riscos do uso de octreotida, lanreotida e cabergolina para o bebê durante a gestação são improváveis; entretanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

- **efeitos adversos mais comuns da octreotida:** reações locais (dor ou sensação de picada, formigamento ou queimação no local da injeção, com vermelhidão e inchaço); náuseas, vômitos, dor abdominal, gases, diarreia, fezes gordurosas; uso prolongado do medicamento: formação de cálculos (pedras) na vesícula, problemas no fígado e pâncreas;
- **efeitos adversos mais comuns da lanreotida:** dores de cabeça, cansaço, tonturas, diminuição dos batimentos do coração, alteração do açúcar do sangue, falta de apetite, diarreia ou fezes moles, dor de barriga, enjoos, vômitos, problemas de digestão, gases, pedras na vesícula, aumento da bilirrubina, reações no local da injeção; outros efeitos: reação alérgica na pele, queda de cabelos, agravamento do diabetes, pancreatite aguda, presença de gordura nas fezes;
- **efeitos adversos mais comuns da cabergolina:** náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, tontura, dor no estômago, azia/gastrite, fraqueza e cansaço, prisão de ventre, vômitos, dor no peito, vermelhidão, depressão e câibras; raramente pode ocasionar desmaios;
- são medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

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

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

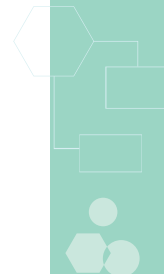
() Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

() octreotida

() lanreotida

() cabergolina

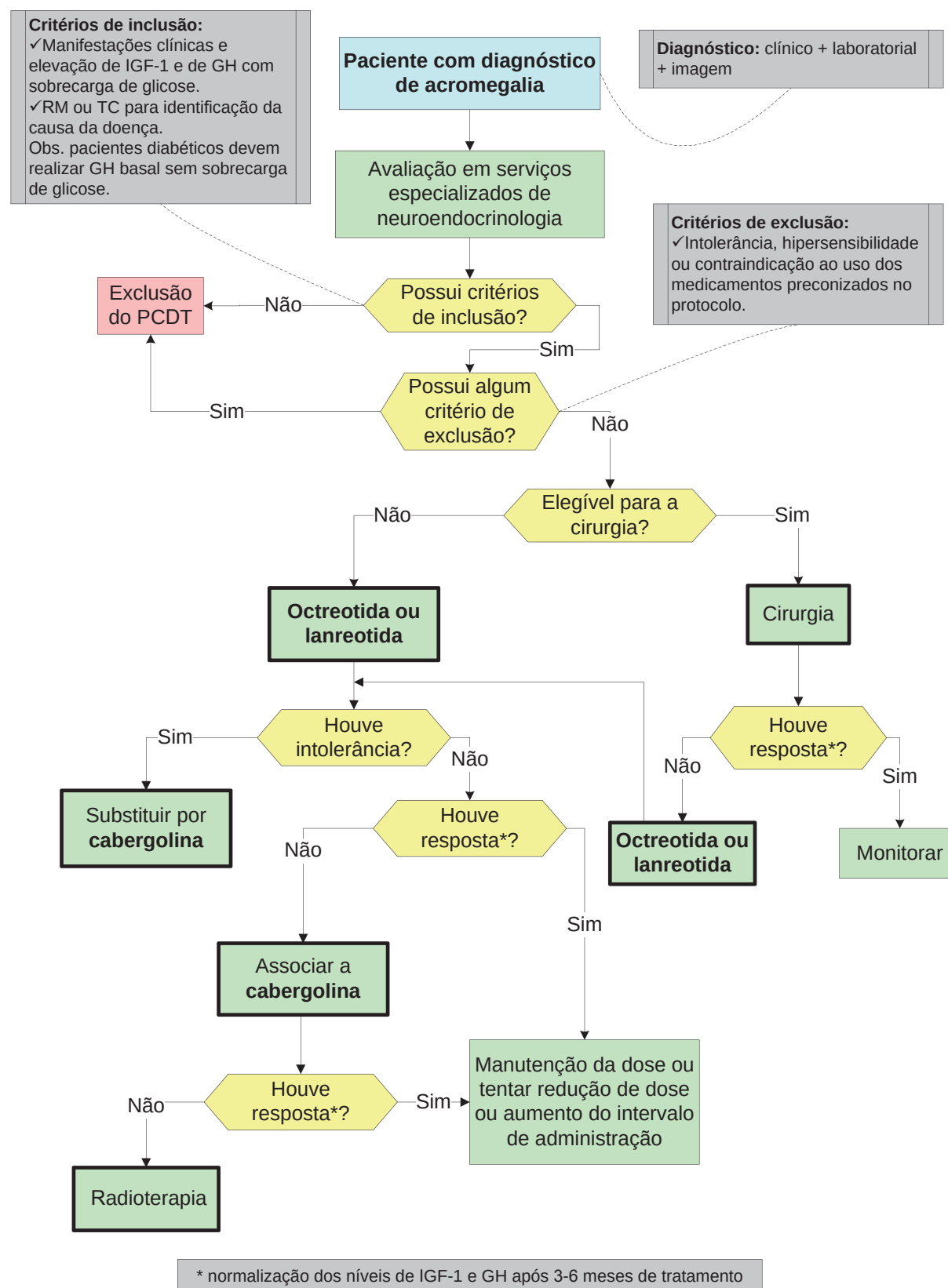


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
 Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
 Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

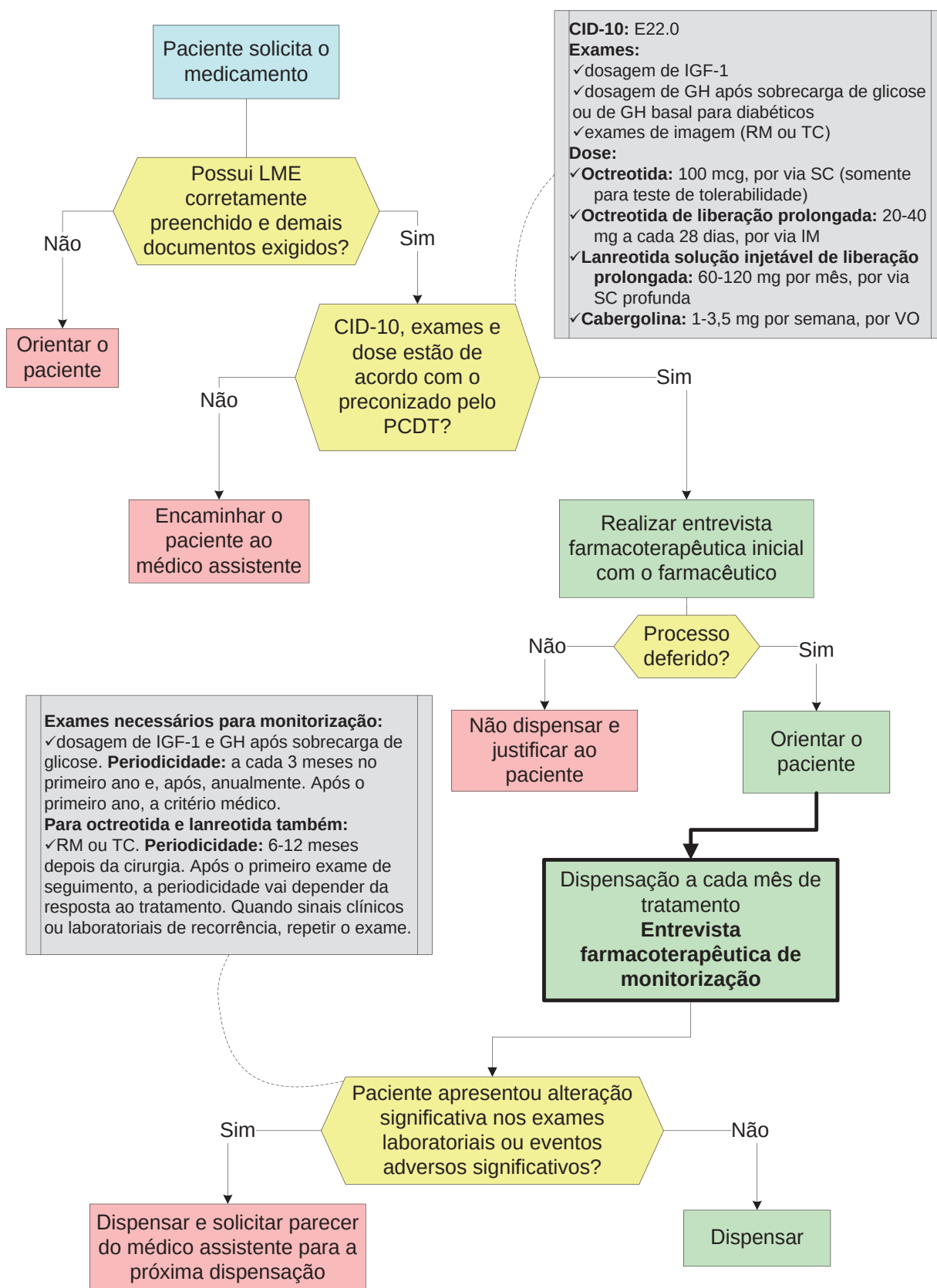
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ACROMEGALIA



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE OCTREOTIDA, LANREOTIDA E CABERGOLINA ACROMEGALIA



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

ACROMEGALIA

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual idade de diagnóstico? _____

2.2 Realizou cirurgia para retirada do tumor?

☐ não

☐ sim

2.3 Tamanho do tumor:

☐ microadenomas (com menos de 1 cm)

☐ macroadenomas (com 1 cm ou mais)

2.4 Sintomas/sinais apresentados:

☐ defeitos visuais

☐ paralisia de nervos cranianos

☐ cefaleia

☐ crescimento excessivo:

☐ macrogнатia

☐ crescimento de pés e mãos

☐ hipertrofia de tecidos moles

☐ macroglossia

☐ crescimento estatural exagerado e gigantismo (em pacientes jovens)

☐ complicações musculoesqueléticas:

☐ artralguas

☐ síndrome do túnel do carpo

☐ miopatia

☐ complicações sistêmicas:

☐ hipertensão arterial sistêmica

☐ diabetes melito

☐ cardiopatia

☐ hipertrofia de ventrículo esquerdo

☐ apneia do sono

- ☐ neoplasia de cólon
- ☐ hiperprolactinemia
- ☐ galactorreia
- ☐ impotência
- ☐ hipogonadismo

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

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

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia; Via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Data prevista					
Data realizada					
GH					
IGF-1					

3.1 Normalização dos níveis de GH e IGF-1?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose ou associação medicamentosa

sim → Dispensar

3.2 Necessita apresentar exame de Ressonância Magnética (RM)? (realizar 6-12 meses depois da cirurgia. Após o primeiro exame de seguimento, a periodicidade vai depender da resposta do paciente ao tratamento. Quando houver sinais clínicos ou laboratoriais de recorrência, a RM deverá ser repetida)

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para realização do exame

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**ACROMEGALIA****□ OCTREOTIDA □ LANREOTIDA □ CABERGOLINA**

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença que apresenta vários sinais e sintomas, tais como crescimento de mãos e pés, problemas com a visão, dores de cabeça, dores no corpo e juntas. Em jovens a doença também é conhecida como gigantismo.
- Podem ocorrer complicações com o aparecimento de outras doenças tais como aumento da pressão arterial, diabetes, doenças no coração, problemas no sono e problemas hormonais.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos aliviam os sintomas e melhoram a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- **Octreotida e Lanreotida:** guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.
- **Cabergolina:** guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Procure informações sobre todos os passos para a aplicação da lanreotida e octreotida com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Lanreotida:** deve ser aplicada por via subcutânea.
- **Octreotida:** deve ser aplicada por via intramuscular.
- **Cabergolina:** tome o comprimido sem mastigar, com água, de preferência junto às refeições.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, dor de cabeça, cansaço, diarreia, prisão de ventre, entre outras.
- Lanreotida e octreotida: podem causar reações no local da aplicação, tais como dor, vermelhidão, inchaço ou dureza.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.

- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- 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 interromper o tratamento.

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

9 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.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

PARA OCTREOTIDA E LANREOTIDA:

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



ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

Portaria SAS/MS nº 1.300, de 21 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Scielo, Cochrane, todas acessadas em 28/11/2009, e livros-texto de Medicina para incluir informações sobre incidência e etiologia da doença, além de artigos não indexados.

Na base de dados Medline/Pubmed, foram utilizados os termos “Anemia, Aplastic”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh], usando-se como filtros ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e restringindo-se os artigos para língua inglesa e humanos. Foram encontrados 194 artigos.

Na base de dados Scielo, utilizando-se a expressão ‘aplastic anemia’, sem filtros, foram obtidos 45 artigos. Com ‘aplastic anemia treatment’, 20 artigos foram encontrados.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se a expressão ‘aplastic anemia’, sem filtros, foram encontrados 2 artigos.

Foi utilizado o livro UpToDate, disponível em www.uptodateonline.com, versão 17.3, consultado em 24/11/2009.

Todos os artigos revisados que abordavam o tratamento com transplante de células-tronco hematopoiéticas, como comparações entre regimes de condicionamento e demais complicações do transplante, foram excluídos. Foram excluídos estudos com baixa qualidade metodológica, ou avaliando terapêuticas não aprovadas no Brasil. As referências dos estudos localizados pela estratégia de busca descrita foram revisadas com vistas a se identificar outras publicações relevantes.

A busca foi atualizada em 05/09/2013. Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Anemia, Aplastic”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] e, como filtros, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, estudos em humanos e língua inglesa, foram encontrados 5 estudos.

Na base EMBASE usando-se a expressão “aplastic anemia” e definindo-se como filtros ensaios clínicos, meta-análises, revisões sistemáticas e língua inglesa, foram localizados 8 estudos.

Na base de dados Scielo, utilizando-se a expressão ‘aplastic anemia’, sem filtros, foram obtidos 10 estudos. Com a expressão ‘aplastic anemia treatment’, 3 artigos foram encontrados.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se a expressão ‘aplastic anemia’, sem filtros, não foi localizada nova revisão sistemática. Utilizaram-se os mesmos critérios de exclusão da busca original. A atualização da busca não resultou em inclusão de novos estudos, pois nenhum dos estudos encontrados preencheu os critérios exigibilidade preconizados.

2 INTRODUÇÃO

A anemia aplástica (AA) ou aplasia de medula óssea é uma doença rara, caracterizada por pancitopenia moderada a grave no sangue periférico e hipocelularidade acentuada na medula óssea, sendo a mais frequente das síndromes de falência medular. Entretanto, seu diagnóstico, por não ser fácil, deve ser de exclusão, tendo em vista que várias outras causas de pancitopenia podem apresentar quadro clínico semelhante ao de aplasia. É uma doença desencadeada por causas congênitas ou adquiridas. Uso de medicamentos, infecções ativas, neoplasias hematológicas, invasão medular por neoplasias não hematológicas, doenças sistêmicas (como as collagenoses) e exposição a radiação e a agentes químicos encontram-se entre as causas adquiridas.(1-8)

Postula-se que a AA ocorra devido a uma agressão à célula-tronco hematopoiética pluripotente,

Consultores: Carolina da Fonte Pithan, Henrique Neves da Silva Bittencourt, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Ricardo de March Ronsoni e Heber Dobis Bernarde

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

acarretando sua diminuição em número ou até sua ausência na medula óssea. A doença pode se manifestar de diferentes formas e intensidades, desde falência medular fulminante até apresentação indolente mantida sob observação clínica e suporte transfusional individualizado.(1-5) Estima-se que a incidência de AA adquirida seja de 2-4 pessoas por 1.000.000 ao ano, com dois picos de incidência: o primeiro entre os indivíduos de 10-25 anos e o segundo nos maiores de 60 anos, sem diferenças entre os sexos.(6-11) Há relatos de que populações de origem asiática têm maior incidência da doença.(4,5) Na AA por causas congênitas, o pico de incidência parece situar-se entre 2-5 anos de idade.(6, 7) A aplasia geralmente decorre de quadros infecciosos recorrentes, por vezes graves pela neutropenia, sangramentos cutaneomucosos secundários à trombocitopenia e astenia devido à síndrome anêmica.

A grande maioria dos casos de AA é adquirida, com uma pequena proporção de pacientes apresentando a forma congênita da doença. Diseritose congênita, anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond e trombocitopenia amegacariocítica são suas formas constitucionais.(1-3, 6, 7) Estas formas são tratadas com medidas de suporte ou transplante alogênico de medula óssea, não sendo, portanto, objeto deste protocolo. Entretanto, quando a aplasia aparece como uma manifestação idiossincrática, a utilização de imunossuppressores pode ser benéfica.(4)

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- D61.1 Anemia aplástica induzida por drogas
- D61.2 Anemia aplástica devida a outros agentes externos
- D61.3 Anemia aplástica idiopática
- D61.8 Outras anemias aplásticas especificadas

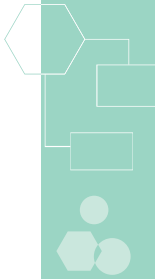
4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AA é realizado pela associação dos seguintes achados: pancitopenia no sangue periférico (hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ e neutrófilos abaixo de 1.500/mm³), baixa contagem de reticulócitos (abaixo do limite considerado normal pelo método) e medula óssea hipocelular à biópsia, com diminuição de todos os elementos hematopoiéticos e seus precursores, na ausência de células estranhas à medula óssea, fibrose ou hematofagocitose.(4)

O diagnóstico diferencial entre as síndromes que cursam com pancitopenia, como síndrome mielodisplásica hipocelular, hemoglobinúria paroxística noturna com medula óssea hipocelular (HPN) e leucemias agudas hipoplásicas é difícil. Pacientes com AA têm maior probabilidade de desenvolver mielodisplasias e doenças neoplásicas hematológicas do que a população geral. As análises citogenética e imunofenotípica complementares podem auxiliar na diferenciação diagnóstica, porém isoladamente não devem ser utilizadas como ferramenta diagnóstica.(4-7) Cabe lembrar que diversas outras doenças não hematológicas podem simular um quadro de aplasia, como infecções virais e bacterianas (hepatites, micobactérias), déficits vitamínicos (vitamina B12 e ácido fólico), doenças reumatológicas (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e neoplasias sólidas com invasão medular.(4-7)

A Anemia Aplástica pode ser classificada em moderada e grave (12,13), conforme os critérios a seguir:

- Moderada: medula óssea com menos de 30% de celularidade e presença de pelo menos citopenia em duas séries (hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³), com ausência de pancitopenia grave (definida pela presença de no mínimo dois dos três seguintes critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm³, neutrometria abaixo de 500/mm³ e plaquetometria abaixo de 20.000/mm³);
- Grave: medula óssea com menos de 25% de celularidade, ou com menos de 50% de celularidade e em que menos de 30% das células são precursores hematopoiéticos, e presença de no mínimo dois dos três critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm³, neutrometria abaixo de 500/mm³ e plaquetometria abaixo de 20.000/mm³. O número de neutrófilos ao diagnóstico menor do que 200/mm³ caracteriza a AA como muito grave.



A classificação da gravidade da doença auxilia na indicação do tratamento mais adequado a ser instituído.(4,5) Alguns destes parâmetros laboratoriais foram estudados recentemente como possíveis preditores de resposta e sobrevida de pacientes com AA grave. Pelo menos dois estudos que tentaram identificar estes fatores e uma contagem absoluta de linfócitos igual ou acima de $1.000/\text{mm}^3$, de neutrófilos acima $300/\text{mm}^3$ e de reticulócitos igual ou acima de $25.000/\text{mm}^3$, além da idade menor de 18 anos, parece estratificar os pacientes com maiores chances de resposta à terapia imunossupressora e maior sobrevida em 5 anos.(14,15)

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes que, na ausência de doenças primárias possivelmente causadoras do quadro anteriormente descrito, apresentem:

- anemia aplástica adquirida grave (inclusive se muito grave); ou
- anemia aplástica adquirida moderada e que, no acompanhamento médico, necessitem de transfusão significativa (definida como todo paciente que se apresente ou que se torne dependente de transfusão de hemácias ou plaquetas com uso de repetidas transfusões para manter o nível de hemoglobina maior de 7 g/dL ou uma contagem de plaquetas acima de $10.000/\text{mm}^3$) ou uso frequente de antibióticos devido a episódios de neutropenia febril; e
- medula óssea hipocelular, com diminuição de todos os elementos hematopoiéticos e seus precursores, na ausência de células estranhas à medula óssea, fibrose ou hematófagocitose.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes com qualquer uma das seguintes condições:

- Pancitopenia secundária a outras doenças, como doenças reumatológicas em atividade (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e infecções virais ativas (HIV, VHB, VHC);
- Deficiência de ácido fólico ou de vitamina B12;
- Uso de medicamentos sabidamente mielotóxicos (metotrexato, cloroquina, entre outros) nos últimos 30 dias;
- Exposição a agentes físicos ou químicos sabidamente mielotóxicos nos últimos 30 dias;
- Invasão medular por células estranhas à medula óssea, como metástases de neoplasias malignas;
- Neoplasias hematológicas identificadas por imunofenotipagem de medula óssea; hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) identificada por imunofenotipagem da medula óssea;
- Síndrome mielodisplásica diagnosticada na medula óssea por punção e exame citológico (mielograma/medulograma), biópsia e exame histopatológico e cariotipagem.

7 CASOS ESPECIAIS

Casos de pancitopenia que sucedam quadros de infecção, como AA grave após hepatite viral de etiologia não identificada, podem ser incluídos, desde que preencham os critérios de gravidade definidos no item 4. Diagnóstico.

8 TRATAMENTO

É importante identificar possíveis agentes desencadeadores do quadro de aplasia, como uso de medicamentos ou agentes químicos ou físicos. Quando presentes, devem ser retirados do contato com o paciente logo que possível.

O tratamento de AA varia de acordo com a gravidade da doença e com a idade do paciente.(1-7) Nos casos moderados, estão indicados somente tratamento de suporte, com transfusões de concentrado de hemácias e plaquetas conforme indicações clínicas, e tratamento com antibióticos em casos de infecção. Se houver necessidade transfusional significativa ou uso frequente de antibióticos, pode-se considerar a indicação de terapia imunossupressora combinada. Já nos casos graves e muito graves (definidos como a presença de neutrófilos ao diagnóstico em número menor do que $200/\text{mm}^3$), indica-se o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou terapia imunossupressora combinada.(4-7)



Tratamento de suporte

A transfusão profilática de plaquetas está indicada quando a contagem plaquetária estiver abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ ou, em casos de sangramento ativo ou febre, de $20.000/\text{mm}^3$. A transfusão de concentrado de hemácias deverá ser baseada nos sintomas anêmicos. Ambos os componentes devem ser filtrados antes das transfusões. Componentes irradiados devem ser preferencialmente utilizados em pacientes com possibilidade de TCTH alogênico.(4-6)

Inexiste evidência de benefício com o uso de fatores estimuladores de colônias de granulócitos ou granulócitos-macrófagos (G-CSF ou GM-CSF) ou de alfaepoetina como tratamento de rotina para todos os pacientes.(16, 17) Nos casos de sepse grave e choque séptico, pode ser considerada a utilização de G-CSF ou GM-CSF, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Anemia Aplástica, Mielodisplasia e Neutropenias Constitucionais - Uso de fatores estimulantes de crescimento de colônias de neutrófilos.

Transplante de células-tronco hematopoiéticas – TCTH

O TCTH alogênico aparentado é a primeira linha de tratamento para pacientes com até 40 anos e doador HLA idêntico na família. A literatura mostra ótimos resultados com sobrevida global estimada em 75%-90%.(18-25) Em pacientes entre 40-60 anos, pode-se também realizar TCTH alogênico aparentado, caso não tenham respondido à terapia imunossupressora combinada de primeira linha. Já o TCTH alogênico não aparentado é reservado para pacientes com até 55 anos sem doador aparentado compatível e que já tenham sido tratados com terapia imunossupressora combinada, porém sem resposta satisfatória.(21,22) Nestes casos, pacientes de até 55 anos poderão ser submetidos a TCTH se apresentarem boa capacidade funcional.(26-28)

Tratamento imunossupressor

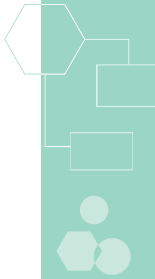
O tratamento medicamentoso de AA é realizado com terapia imunossupressora combinada. Pacientes sem doador familiar HLA compatível são candidatos à terapia imunossupressora agressiva. Na contraindicação ao uso de terapia mais agressiva, pode-se empregar terapia combinada menos agressiva.

Os medicamentos atualmente utilizados no tratamento imunossupressor de AA são ciclosporina (CSA) combinada com imunoglobulina antitimócito (GAT). Esta combinação é considerada uma terapia agressiva, e atinge taxas de resposta de 60%-80%, com sobrevida estimada em 5 anos de 75%-85%.(29-34) Quando utilizados separadamente, estes fármacos apresentam taxas menores de complicações do tratamento, porém também menores taxas de resposta e maior necessidade de retratamento.(31, 33) Estudos recentes comprovaram que a associação de CSA e GAT é o tratamento padrão para os pacientes com AA grave, crianças ou adultos, não candidatos à TCTH alogênico, mostrando superioridade em termos de sobrevida.(31,34)

A GAT é um potente imunossupressor capaz de desencadear imunossupressão intensa em pacientes já neutropênicos graves. Sua utilização requer atendimento hospitalar e monitorização intensiva, uma vez que, dentre as complicações possíveis, estão anafilaxia, febre e infecções graves. Durante sua administração, deve ser oferecido aos pacientes suporte transfusional intensivo com concentrado de plaquetas.

Disponibilizavam-se no mercado duas apresentações de GAT: a derivada de cavalos (linfoglobulina) e a derivada de coelhos (timoglobulina). A indisponibilidade de GAT derivada de cavalo levou à utilização de GAT derivada de coelho. Até então, a timoglobulina não era considerada primeira linha de tratamento, uma vez que inexistiam ensaios clínicos com esta apresentação.(32) Atualmente GAT derivada de coelho é a utilizada como terapia inicial para pacientes com AA grave e muito grave não candidatos a TCTH alogênico aparentado. Cabe salientar que os dados disponíveis até o momento avaliaram a resposta do retratamento para GAT de cavalo; entretanto, a literatura mundial aceita que as respostas entre as duas apresentações de GAT sejam semelhantes. (4,5)

Após um primeiro tratamento com GAT e ciclosporina, uma segunda dose de GAT pode ser utilizada se não houver resposta adequada ao primeiro tratamento ou se houver uma recaída. Recomenda-se, entretanto, que seja aguardado um período de até 4 meses para que se repita a administração de GAT, uma vez que este é o tempo descrito na literatura para que se dê a ação do medicamento. Há relatos de resposta de até 30%-60% com a segunda aplicação de GAT.(35, 36) Pode-se optar por uma terceira dose se tiver ocorrido alguma resposta às doses anteriores; em caso contrário, a probabilidade de resposta é considerada muito pequena, não justificando os riscos da administração.(37,38)



Prednisona pode ser utilizada combinada com ciclosporina para terapia menos agressiva em pacientes mais idosos e nos quais a capacidade funcional esteja comprometida para tolerar um tratamento com GAT. A retirada de prednisona, assim como a de ciclosporina, deverá ser gradual para se evitar recidivas.(39)

O acréscimo de outros agentes imunossupressores (sirolimo, micofenolato de mofetila e ciclofosfamida) a este esquema terapêutico não mostrou benefício nem em termos de resposta nem em termos de sobrevida global.(37, 40, 41)

Os trabalhos disponíveis acerca do uso combinado dos fatores estimuladores de colônias (G-CSF e GM-CSF e alfaepoetina) com terapia imunossupressora também não foram capazes de mostrar superioridade em termos de taxas de resposta, diminuição do índice de infecções ou redução de mortalidade, não sendo, portanto, recomendada sua utilização rotineira associada ao tratamento imunossupressor da AA.(42,43)

O uso da azatioprina para tratamento destes pacientes não tem embasamento suficiente na literatura médica atual para ser recomendado. Em busca realizada na base de dados Medline/Pubmed com a estratégia “Anemia, Aplastic” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh], sem limite de data, limitada para estudos em humanos não foram encontrados estudos que sustentassem o uso deste medicamento. Foi realizada também busca com os termos “Anemia, Aplastic” [Mesh] AND “Azathioprine”[Mesh], limitada a artigos em humanos e sem limite de data, sendo localizados 32 estudos, nenhum ensaio clínico, de forma que não se justifica a manutenção deste medicamento como opção terapêutica para AA. Além disso, existem relatos de casos de desenvolvimento de AA secundária a azatioprina.

A resposta ao tratamento de AA pode demorar até 16 semanas, não significando falha terapêutica.(1-5) Nesse período, é frequente que os pacientes mantenham a necessidade transfusional e o grau de neutropenia. O retratamento com GAT parece ter mais benefício em pacientes previamente respondedores(35-38), no entanto pode ser tentado também em pacientes que não apresentaram resposta em um primeiro ciclo, especialmente se não houver doador aparentado compatível. Para pacientes acima de 40 anos que não tenham apresentado resposta a pelo menos um tratamento com GAT, a utilização de TCTH alogênico aparentado (para pacientes até 60 anos de idade) ou não aparentado (pacientes de até 55 anos sem doador familiar) pode ser considerado.

Após o término do tratamento, podem ocorrer recaídas da doença em até 30% dos casos.(36) Nesta circunstância, a retirada gradual da ciclosporina pode reduzir o índice de recidiva para até 10%.(18)

8.1 FÁRMACOS

- Imunoglobulina antitímócito: frascos de 25, 100 e 200 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/mL e 50 mL
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Imunoglobulina antitímócito (GAT)

Administrar via cateter venoso central, em um esquema de 5 dias, sendo infundida em 12 horas no primeiro dia e em 6-12 horas nos dias subsequentes (dependendo da tolerância do paciente ao medicamento). A dose comumente recomendada de GAT de coelho é 2,5 mg/kg/dia.

Ciclosporina

Administrar 5-6 mg/kg/dia, por via oral, com ajuste da dose de acordo com o nível sérico, no primeiro dia de uso de GAT. Pelo risco aumentado de recidiva da doença quando o tratamento é suspenso de forma abrupta, recomenda-se que a dose de ciclosporina seja reduzida progressivamente após 1 ano de tratamento em dose plena.(44)

Prednisona

Iniciar com 2 mg/kg/dia, por via oral, reduzindo para 1 mg/kg/dia a partir da terceira semana de tratamento conforme a resposta terapêutica.



8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Não há tempo definido de tratamento para AA. Recomenda-se aguardar 3-4 meses entre um curso e outro de GAT e pelo menos 2 meses para avaliação da reposta ao tratamento com ciclosporina e prednisona. Indica-se uma periodicidade inicial de 1 semana até a obtenção de nível sérico adequado de ciclosporina e, após, de 2 semanas para as consultas com o médico assistente.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Recuperação das contagens celulares, tornando os pacientes independentes de transfusões sanguíneas (e de complicações transfusionais) e, em alguns casos, mesmo curados da doença.(1-5,45)

9 MONITORIZAÇÃO

Resposta ao tratamento(4-7)

A definição de resposta ao tratamento deve ser realizada com, pelo menos, dois hemogramas com plaquetas, com 4 semanas de intervalo, e pode ser classificada em:

Para resposta da doença grave e muito grave:

- nenhuma: quando não há mudança do quadro hematológico inicial, o paciente persiste pancitopênico;
- parcial: quando ocorre suspensão da necessidade transfusional, o paciente não apresenta mais critérios de doença grave;
- completa: quando o paciente apresenta níveis de hemoglobina considerados normais para sua faixa etária, neutrófilos acima de $1.500/\text{mm}^3$ e plaquetas acima de $150.000/\text{mm}^3$.

Para resposta da doença moderada:

- nenhuma: quando não há mudança do quadro hematológico inicial;
- parcial: quando ocorre suspensão da necessidade transfusional, duplicação das contagens iniciais ou normalização de, pelo menos, uma linhagem celular, ou aumento dos níveis de hemoglobina em mais de 3 g/dL se inicialmente menor de 6 g/dL, ou nos neutrófilos acima de $500/\text{mm}^3$ se inicialmente abaixo de $500/\text{mm}^3$ e nos de plaquetas acima de $20.000/\text{mm}^3$ se inicialmente com valores menores;
- completa: quando o paciente apresenta níveis de hemoglobina considerados normais para sua faixa etária, neutrófilos acima de $1.500/\text{mm}^3$ e plaquetas acima de $150.000/\text{mm}^3$.

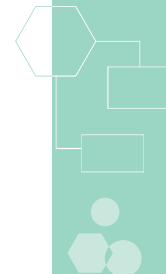
Monitorização dos eventos adversos

Recomenda-se que, na primeira dose de imunoglobulina antitimócito, a infusão seja feita de maneira muito lenta, pelo risco aumentado de anafilaxia. Pela incidência de reações à administração de GAT, diversos estudos preconizam a pré-medicação com paracetamol e anti-histamínicos. No caso de anafilaxia, o medicamento deve ser suspenso, e o paciente, imediatamente tratado. No caso de outras reações, o medicamento é suspenso, a pré-medicação pode ser novamente administrada e a infusão é recomeçada em velocidade menor. Em casos de febre, mesmo que secundária à administração de GAT, tendo em vista a neutropenia grave dos pacientes, é recomendado o uso de antibióticos de amplo espectro.

No intuito de prevenir a doença do soro, uma complicação comum do uso de GAT, corticoide deve ser administrado por via endovenosa 30 minutos antes do início da infusão de GAT na dose de 1 a 2 mg/kg/dia, com redução de dose de 50% da dose anterior a cada 5 dias. Após o final do tratamento com GAT, metilprednisolona pode ser substituída para prednisona oral, mantendo-se a equivalência de dose. A doença do soro ocorre mais comumente entre o sétimo e décimo quarto dias após o início do tratamento e manifesta-se com artralgias, mialgias, *rash cutâneo*, febre e proteinúria leve. Caso isto ocorra, deve ser instituído tratamento com corticoide por via intravenosa. Nesta situação, o suporte transfusional com plaquetas deve ser mantido.(4,5)

A dose de ciclosporina deve ser ajustada para que se atinja um nível sérico residual (1 hora antes da próxima dose) de 100 a 200 mcg/L em adultos e de 100 a 150 mcg/L em crianças.(4,5) Durante o tratamento, provas de função renal, eletrólitos (potássio e magnésio) e enzimas hepáticas devem ser monitorizadas mensalmente.

Durante o tratamento com prednisona, devem ser monitorizados a glicemia de jejum, potássio, colesterol total e triglicerídios e realizadas densitometria óssea e aferição da pressão arterial (antes do início do tratamento). Estão indicadas reavaliação anual do perfil lipídico e densitometria óssea semestral, no período de uso do corticosteroide em dose alta (superior a 0,5 mg/kg/dia).



10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes com diagnóstico de AA devem ter suporte hemoterápico indefinidamente e ser acompanhados em serviço de Hematologia, pelo risco de apresentarem doença clonal de célula hematopoiética, mesmo vários anos após o tratamento.

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shadduck R. Aplastic Anemia. Williams Hematology. 7th ed2007. p. 375-90.
2. Young N. Aplastic Anemia. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed2005. p. 359-84.
3. Brodsky R. Acquired Aplastic Anemia. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed2004. p. 1185-95.
4. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009;147(1):43-70.
5. Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2009;23(2):159-70.
6. Schrier S. Aplastic Anemia: Pathogenesis; clinical manifestations; and diagnosis.2009.
7. Schrier S. Aplastic Anemia: Prognosis and treatment2009.
8. Maluf E, Hamerschlak N, Cavalcanti AB, Júnior AA, Eluf-Neto J, Falcão RP, et al. Incidence and risk factors of aplastic anemia in Latin American countries: the LATIN case-control study. Haematologica. 2009;94(9):1220-6.
9. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008;93(4):518-23.
10. Issaragrisil S, Kaufman DW, Anderson T, Chansung K, Leaverton PE, Shapiro S, et al. The epidemiology of aplastic anemia in Thailand. Blood. 2006;107(4):1299-307.
11. Hamerschlak N, Maluf E, Pasquini R, Eluf-Neto J, Moreira FR, Cavalcanti AB, et al. Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America--the LATIN study. Sao Paulo Med J. 2005;123(3):101-4.
12. Rozman C, Marín P, Nomdedeu B, Montserrat E. Criteria for severe aplastic anaemia. Lancet. 1987;2(8565):955-7.
13. Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood. 1975;45(3):355-63.
14. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young NS. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009;144(2):206-16.
15. Chang MH, Kim KH, Kim HS, Jun HJ, Kim DH, Jang JH, et al. Predictors of response to immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin and cyclosporine and prognostic factors for survival in patients with severe aplastic anemia. Eur J Haematol. 2010;84(2):154-9.
16. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Ben-Bassat I, Yeshurun M, et al. Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. Haematologica. 2009;94(5):712-9.
17. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Ben-Bassat I, Yeshurun M. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired aplastic anemia (protocol). 2008.
18. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. Semin Hematol. 2000;37(1):69-80.
19. Passweg JR, Socié G, Hinterberger W, Bacigalupo A, Biggs JC, Camitta BM, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? Blood. 1997;90(2):858-64.



20. Gupta V, Carreras J, Bajorunaite R, Gale R, Sabloff M, Aljurf M. Hematopoietic recovery and overall survival after HLA-matched sibling transplants for older patients with Severe Aplastic Anemia (SAA). 2008.
21. Ades L, Mary JY, Robin M, Ferry C, Porcher R, Esperou H, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood*. 2004;103(7):2490-7.
22. Myers KC, Davies SM. Hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(3):279-92.
23. Kruse E, Naumann F, Schwarzer G, Borchmann P, Peinemann F, Bohlius J, et al. First-line stem cell transplantation from related donors compared to immunosuppressive treatment for acquired severe aplastic anaemia (Protocol). 2007.
24. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2007;92(1):11-8.
25. Barriga F, Wietstruck A, Becker A, Zúñiga P, Besa De P, Alvarez M. Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoiéticos. 2007.
26. Viollier R, Socié G, Tichelli A, Bacigalupo A, Korthof ET, Marsh J, et al. Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(1):45-50.
27. Peinemann F, Grouven U, Kröger N, Pittler M, Zschorlich B, Lange S. Unrelated donor stem cell transplantation in acquired severe aplastic anemia: a systematic review. *Haematologica*. 2009;94(12):1732-42.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 2.379/GM. 2004.
29. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000;95(6):1931-4.
30. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 1999;93(7):2191-5.
31. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, Group GAAS. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003;101(4):1236-42.
32. Zheng Y, Liu Y, Chu Y. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens. *Exp Hematol*. 2006;34(7):826-31.
33. Gafter-Gvili A, Ram R, Gurion R, Paul M, Yeshurun M, Raanani P, et al. ATG plus cyclosporine reduces all-cause mortality in patients with severe aplastic anemia--systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol*. 2008;120(4):237-43.
34. Osugi Y, Yagasaki H, Sako M, Kosaka Y, Taga T, Ito T, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of 44 children with hepatitis associated aplastic anemia. *Haematologica*. 2007;92(12):1687-90.
35. Gupta V, Gordon-Smith EC, Cook G, Parker A, Duguid JK, Wilson KM, et al. A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anaemia is only beneficial in previous responders. *Br J Haematol*. 2005;129(1):110-7.
36. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, McCann S, Hows J, Gluckman E, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol*. 1993;85(2):371-7.
37. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2006;133(6):622-7.
38. Tichelli A, Passweg J, Nissen C, Bargetzi M, Hoffmann T, Wodnar-Filipowicz A, et al. Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 1998;100(2):393-400.
39. MT P, SR L, A S, EM M, HA L, HJ M. Tratamento da Anemia Aplásica. 2001.
40. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Boss C, Sloand EM, Young NS. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective

- randomized study. *Haematologica*. 2009;94(3):348-54.
41. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol*. 2006;133(6):606-11.
 42. Locasciulli A, Bruno B, Rambaldi A, Saracco P, Dufour C, Finelli C, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antilymphocyte globulin, cyclosporine and two different granulocyte colony-stimulating factor regimens: a GITMO prospective randomized study. *Haematologica*. 2004;89(9):1054-61.
 43. Teramura M, Kimura A, Iwase S, Yonemura Y, Nakao S, Urabe A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporin A with or without G-CSF in adults: a multicenter randomized study in Japan. *Blood*. 2007;110(6):1756-61.
 44. Saracco P, Quarello P, Iori AP, Zecca M, Longoni D, Svahn J, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol*. 2008;140(2):197-205.
 45. Guinan EC. Acquired aplastic anemia in childhood. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009;23(2):171-91.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CICLOSPORINA

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

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

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

- recuperação das contagens celulares, tornando os pacientes independentes de transfusões e suas complicações e, em alguns casos, curados da doença.

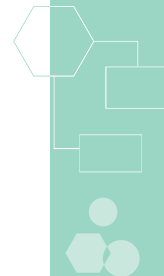
Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de ciclosporina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos mais comumente relatados: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

() Sim () Não



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

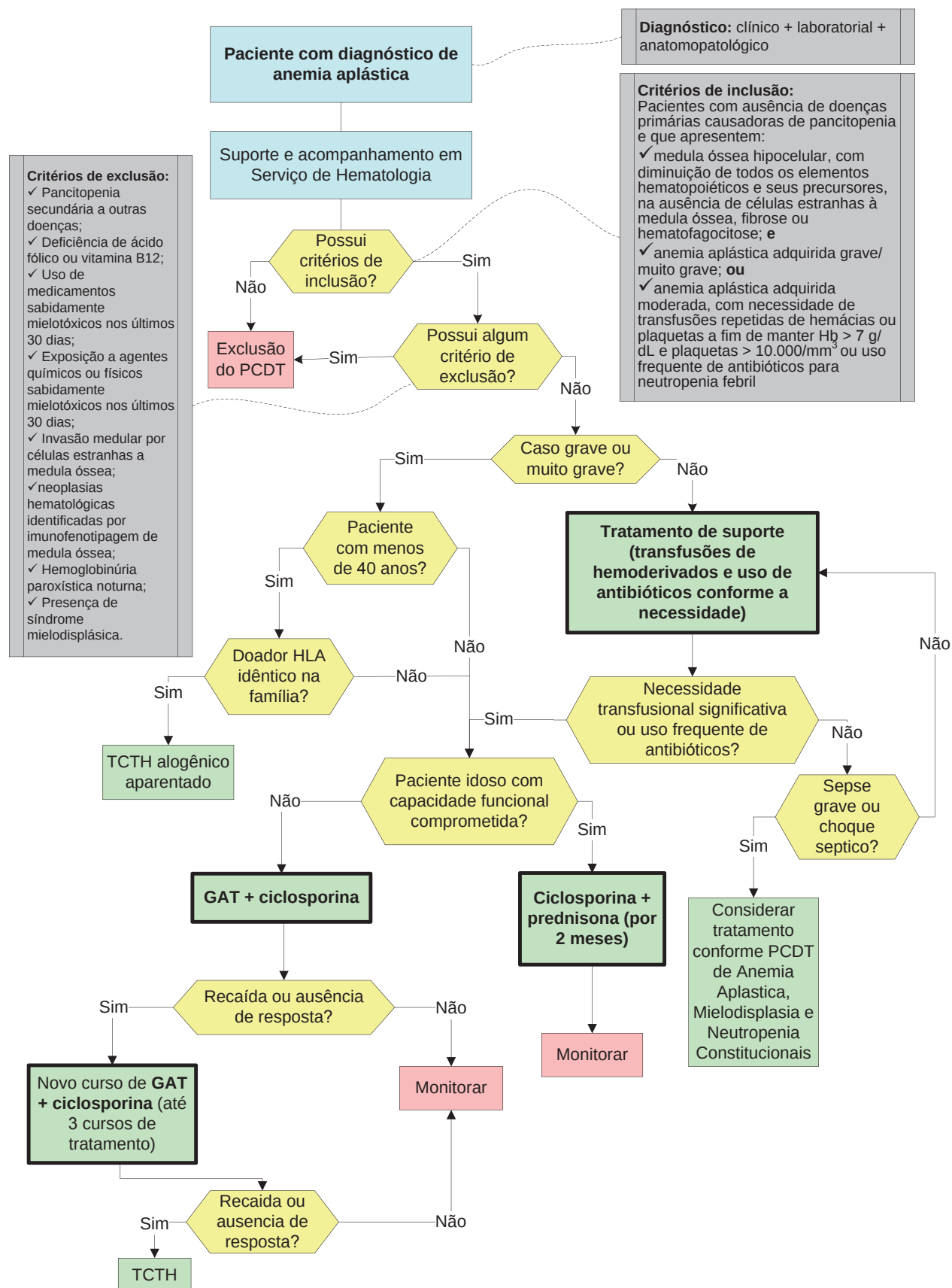
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS constam os seguintes procedimentos de globulina anti-timócito, na modalidade hospitalar: 0603020062 - Imunoglobulina equina antitimócitos humanos 100 mg injetável, 0603020070 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos 200 mg injetável, 0603020089 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável e 0603020097 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável.

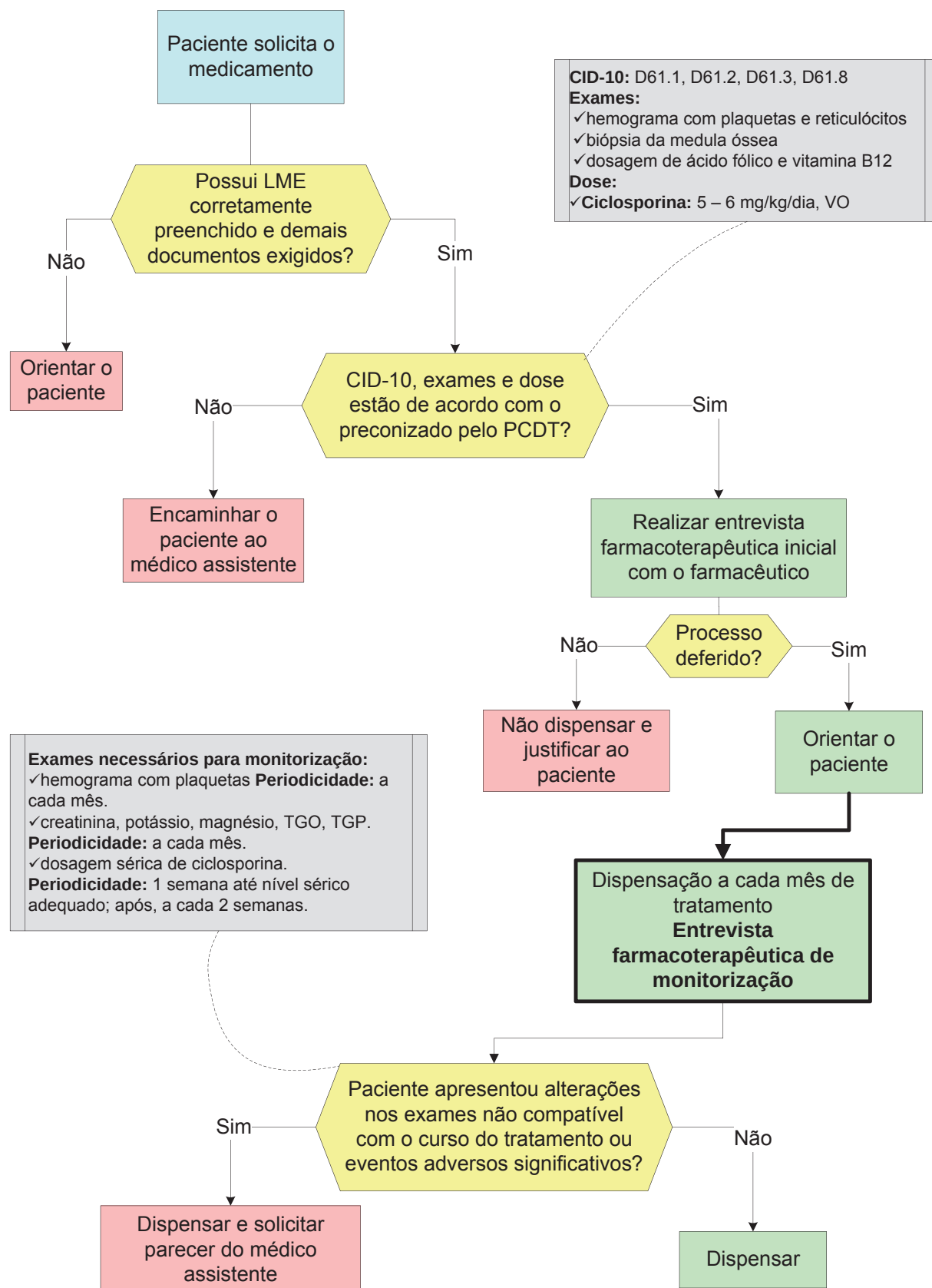


FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

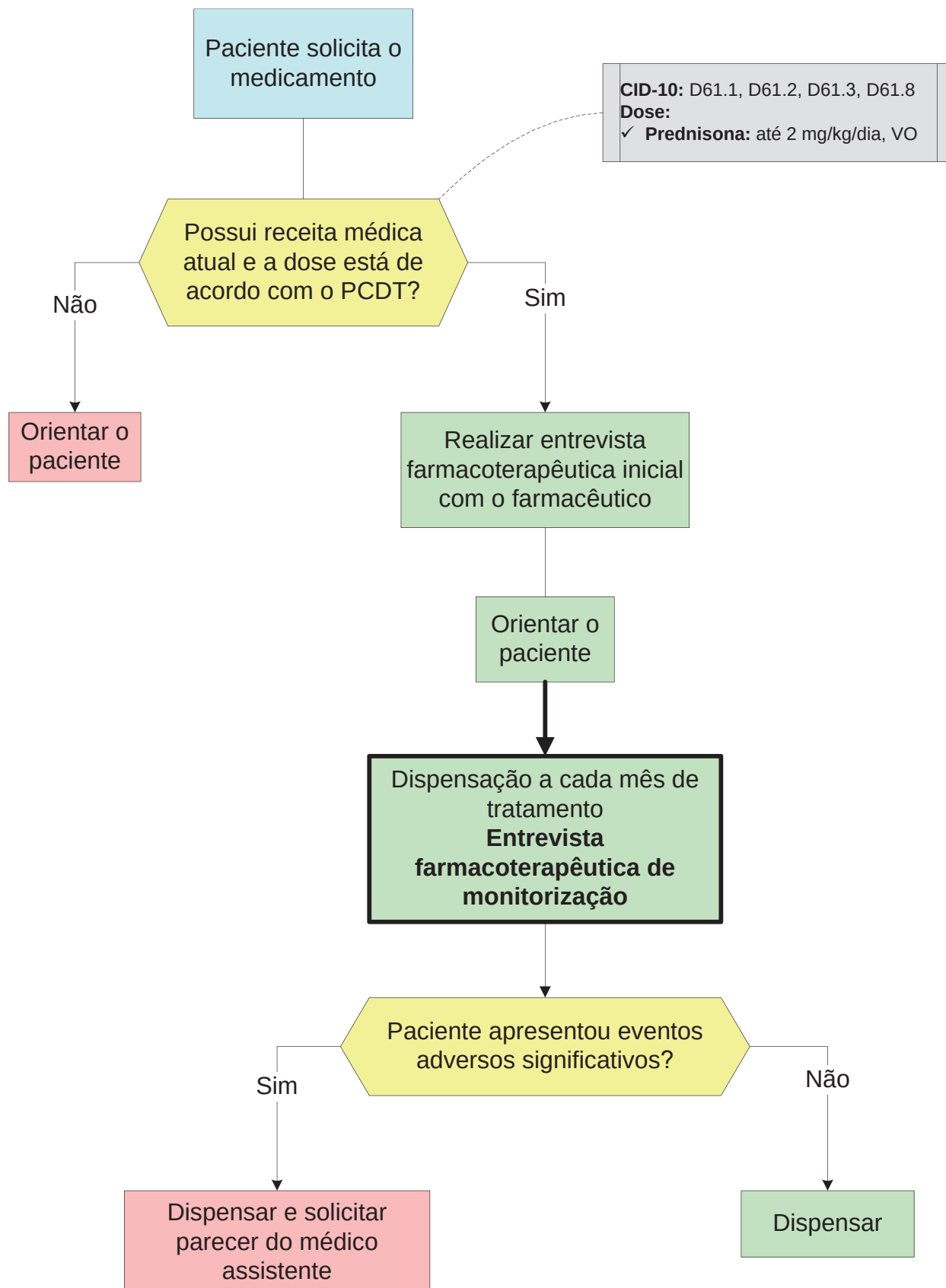


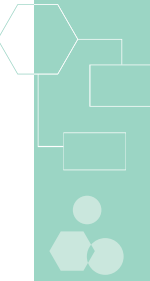
FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CICLOSPORINA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PREDNISONA

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a classificação da doença?

☐ moderada

☐ grave

2.2 Qual a causa da doença?

☐ uso de medicamentos → retirar do contato com o paciente logo que possível

☐ infecções ativas

☐ neoplasias hematológicas

☐ invasão medular por neoplasias não hematológicas

☐ doenças sistêmicas (como as colagenoses)

☐ exposição a radiação/agentes químicos → retirar do contato com o paciente logo que possível

☐ outro _____

2.3 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

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

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

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Para ciclosporina

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data							
Plaquetas							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Creatinina							
Potássio							
Magnésio							
TGO							
TGP							
Ciclosporina sérica*							

* periodicidade a critério médico

Exames	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data						
Plaquetas						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Creatinina						
Potássio						
Magnésio						
TGO						
TGP						
Ciclosporina sérica*						

* periodicidade a critério médico

Para prednisona

Exames	Inicial						
Data prevista							
Data							
Glicemia de jejum							
Potássio							
Colesterol total							
Triglicerídeos							

3.1 Apresentou alterações significativas nos exames laboratoriais?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (critério para suspensão do tratamento)

3.2 Paciente está em uso de corticosteroide em doses altas (superior a 0,5 mg/kg/dia)?

não → Dispensar

sim → Dispensar e solicitar reavaliação anual do perfil lipídico e densitometria óssea semestral

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE
ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA
☐ CICLOSPORINA ☐ PREDNISONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença causada pela diminuição das células do sangue, que pode levar a sintomas como cansaço, fraqueza, sangramentos e infecções.

2 MEDICAMENTO

- Os medicamentos melhoram os sintomas, evitando transfusões de sangue. Em alguns casos podem levar a cura da doença.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Conserve o medicamento na embalagem original, bem fechado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento em sua embalagem original.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas/comprimidos com água, sem mastigar, triturar ou abrir, de preferência durante as refeições.
- Tome exatamente a dose preconizada para seu tratamento, nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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



8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Ciclosporina: não se sabe ao certo os riscos do uso desse medicamento na gravidez; portanto, em caso de gravidez comunique imediatamente ao seu médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo o medicamento.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Portaria SAS/MS nº 1.308, de 22 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca na base de dados MedLine/Pubmed com os termos “Anemia, Hemolytic, Autoimmune” [Mesh] AND “Diagnosis” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh], restringindo-se a estudos em humanos, o que resultou em 345 artigos. Quando realizada a pesquisa em relação à terapêutica com os termos “Anemia, Hemolytic, Autoimmune” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh] com restrição para ensaios clínicos randomizados, meta-análises e estudos em humanos, foram encontradas 19 publicações.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se a expressão “Autoimmune Hemolytic Anemia”, não foram localizadas revisões sistemáticas.

Além destas fontes, foi consultado o UpToDate, versão 18.2 (disponível no site <http://www.uptodateonline.com>). As referências das fontes com identificação de séries de casos e estudos de coorte também foram pesquisadas. Relatos de casos não foram utilizados para a elaboração deste Protocolo.

Atualização da busca bibliográfica foi realizada em 18/07/2013, efetuando-se busca por estudos publicados a partir de janeiro de 2009 nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Anemia, Hemolytic, Autoimmune” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh] AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND “humans” [MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang])) foram encontrados 7 estudos. A busca na base Embase, usando os mesmos termos e filtros, identificou 27 estudos. Não foram localizadas revisões sistemáticas da Cochrane sobre o tema.

Foram selecionados 14 títulos para leitura dos resumos, sendo excluídos estudos com metodologia não correspondente à estratégia de busca, estudos com medicamentos não registrados no Brasil, revisões desatualizadas, estudos com desfechos não clínicos ou que não resultaram em alteração de conduta terapêutica. Foram incluídas duas revisões sistemáticas.

2 INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma condição clínica incomum em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial. (1)

A AHAI é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Na AHAI a quente, os autoanticorpos “quentes” reagem mais fortemente à temperatura corporal (37° C), sendo incapazes de aglutinar as hemácias, e a hemólise ocorre pela destruição pelo sistema reticuloendotelial. Na AHAI a frio, os autoanticorpos “frios” se ligam aos eritrócitos em temperaturas entre 4-18° C, podendo levar à aglutinação de eritrócitos na circulação sanguínea, e, ao ser ativado o sistema complemento, ocorre a hemólise. (2) Na forma mista, os dois tipos de autoanticorpos coexistem. (3)

A AHAI também pode ser classificada com base em sua etiologia. A AHAI idiopática ou primária não apresenta correlação com a doença de base, já a secundária está associada a doenças linfoproliferativas, imunodeficiências, uso de medicamentos ou neoplasias. As doenças linfoproliferativas são responsáveis por mais da metade dos casos de AHAI secundária. Nos pacientes com doença idiopática, a prevalência é maior em mulheres, com pico entre a quarta e quinta décadas de vida. (4)

Trata-se de condição rara, não havendo estudos disponíveis com dados de prevalência ou incidência

Consultores: Jane Mattei, Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Ricardo de March Ronsoni e Heber Dobis Bernarde

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

nacionais ou internacionais.

2.1 AHAI POR ANTICORPOS “QUENTES”

Os anticorpos que reagem à temperatura corporal são quase sempre IgG, raramente IgM ou IgA. Os anticorpos “quentes” são responsáveis por cerca de 70% a 80% de todos os casos de AHAI, que pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em mulheres adultas. AHAI a quente é classificada como secundária em cerca de 25% dos casos. Neoplasias linfoides e doenças do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e imunodeficiências (5), são as doenças mais frequentemente associadas. Medicamentos tais como cefalosporinas, levodopa, metildopa, penicilinas, quinidina e anti-inflamatórios não esteroidais (3) também são classicamente descritos como causadores de AHAI a quente.

2.2 AHAI POR ANTICORPOS “FRIOS”

Os anticorpos ativos em baixas temperaturas causam duas doenças clinicamente distintas: a doença das aglutininas a frio (crioaglutininas) e a hemoglobinúria paroxística a frio.

A doença das aglutininas a frio é mediada por anticorpo IgM contra antígenos polissacarídeos na superfície das hemácias em 90% dos casos(6). Os anticorpos “frios” são usualmente produzidos em resposta a infecções ou por doenças linfoproliferativas. As formas associadas a infecções são de apresentação aguda, mais comumente decorrentes de pneumonia por germe atípico (geralmente *Mycobacterium pneumoniae*), e de infecções virais como mononucleose infecciosa, causada pelo vírus Epstein-Barr. A forma mais comum, no entanto, é a idiopática ou primária, que ocorre principalmente em indivíduos na sexta e sétima décadas de vida. (4) Esta forma atualmente vem sendo considerada uma desordem linfoproliferativa não maligna de células B, associada à monoclonalidade de IgM na quase totalidade dos casos. (7)

Hemoglobinúria paroxística a frio é um subtipo raro de AHAI descrita inicialmente como manifestação de sífilis terciária. Em virtude do significativo declínio da ocorrência de sífilis terciária, os raros casos relatados nos últimos anos estão relacionados a infecções virais, especialmente em crianças. A patogênese resulta da formação do anticorpo policlonal de Donath-Landsteiner, um anticorpo IgG direcionado ao antígeno P da superfície da membrana eritrocitária. Este anticorpo ativa diretamente a cascata de complemento, causando hemólise intravascular. Os anticorpos geralmente aparecem cerca de uma semana após o início das infecções e persistem por 1-3 meses. As crises são precipitadas quando há exposição ao frio e estão associadas à hemoglobinúria, calafrios, febre e dor abdominal e nos membros inferiores. A doença usualmente tem curso autolimitado. (8)

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

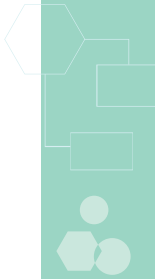
- D59.0 Anemia hemolítica autoimune induzida por droga
- D59.1 Outras anemias hemolíticas autoimunes

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A apresentação clínica e a história natural da AHAI a quente são bastante variáveis, pois dependem da quantidade e efetividade dos anticorpos que causam a anemia. Nas formas mais brandas, sua única manifestação é o teste de Coombs direto positivo, sem sintomas clínicos. Nestes casos, a pequena quantidade de anticorpos presentes na superfície dos eritrócitos permite que o sistema reticuloendotelial os reconheça como células normais. (9) Na maioria dos pacientes, a anemia é moderada a grave (hemoglobina entre 6-10 g/dL), estando os sintomas relacionados com a velocidade com que ela se instala e a capacidade funcional do indivíduo. Os sintomas mais comuns são dispneia, fadiga, palpitações e cefaleia. Ao exame físico, encontram-se variados graus de palidez e icterícia, e o baço geralmente está aumentado. (1,10) O curso da doença é variável, tendo relação com a faixa etária dos pacientes. Em crianças, a doença é geralmente autolimitada; em adultos, é usualmente crônica, podendo apresentar exacerbação e remissão ao longo do tempo. (1,11)

Na AHAI a frio, o quadro clínico está relacionado com a anemia e a aglutinação das hemácias quando há exposição ao frio. A maioria dos pacientes apresenta anemia leve representada clinicamente por palidez e fadiga. Nos meses de inverno, no entanto, pode haver piora da anemia e hemólise aguda, ocasionando hemoglobinemia, hemoglobinúria e icterícia. Acrocianose e fenômeno de Raynaud podem ocorrer, pois o sangue, nas extremidades,



é mais suscetível às temperaturas externas. Raramente estes episódios são acompanhados de oclusões vasculares seguidas de necrose. (1) A apresentação clínica dos pacientes com a forma secundária a infecções é autolimitada. Os sintomas comumente aparecem duas a três semanas após o início da infecção e se resolvem espontaneamente duas a três semanas mais tarde. (12)

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Para o diagnóstico de AHAI devem ser realizados os seguintes exames complementares:

- hemograma com contagem de plaquetas: deve evidenciar anemia caracterizada por hemoglobina abaixo de 13 g/dL em homens e abaixo de 12 g/dL em mulheres. Plaquetopenia (contagem total de plaquetas abaixo de 150.000/mm³) associa-se à síndrome de Evans;
- teste de Coombs direto: deve ser positivo, caracterizando anticorpos ligados à superfície das hemácias;
- teste para comprovação de hemólise: caracteriza-se por aumento de reticulócitos e desidrogenase láctica (DHL), além de redução dos níveis séricos de haptoglobina. A bilirrubina indireta pode estar elevada nos pacientes com hemólise grave. Para o diagnóstico de hemólise, pelo menos um destes testes deve estar alterado, sendo a haptoglobina o mais sensível;
- identificação do anticorpo ligado à superfície das hemácias (realizada no teste de Coombs): na AHAI a quente, o exame usualmente revela IgG ligada às hemácias; na AHAI das aglutininas a frio, em geral revela C3 ligado às hemácias, sugerindo a presença de anticorpo da classe IgM (13); e
- pesquisa de autocrioaglutininas (crioaglutininas ou aglutinação a frio): é usualmente positiva nas AHAI das aglutininas a frio.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento os pacientes que preencherem ambos os critérios abaixo:

- hemograma com anemia pelo menos moderada (Hb abaixo de 10 g/dL) e
- teste de Coombs direto positivo e comprovação laboratorial de hemólise demonstrada por reticulocitose ou aumento de desidrogenase láctica ou redução da haptoglobina.

Será necessária ainda a identificação do subtipo que, para o diagnóstico, deve preencher um dos critérios abaixo:

- para anemia por anticorpos quentes: apresentar detecção do anticorpo ligado por anti-IgG ou anti-IgA;
- para doença das aglutininas a frio (crioaglutininas): apresentar complemento ligado por anti-C3 e pesquisa de crioaglutininas positiva com títulos acima de 1:40; ou
- para hemoglobinúria paroxística a frio: apresentar anticorpo ligado por anti-IgG, com teste de Donath-Landsteiner positivo.

Os critérios de inclusão contemplam o diagnóstico de AHAI e de seus subtipos, porém o tratamento para cada um deles difere.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos propostos.

7 CASOS ESPECIAIS

A síndrome de Evans é uma doença incomum de adultos e crianças, com prevalência não definida, em que há uma combinação de AHAI e púrpura trombocitopênica idiopática, associada ou não a neutropenia. A maioria dos casos é idiopática, mas vários relatos descrevem associação com lúpus eritematoso sistêmico, doenças linfoproliferativas e após transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. (1)



A síndrome é caracterizada por períodos de remissão e exacerbação. O melhor tratamento para esta doença não está estabelecido, uma vez que ocorre resposta insatisfatória aos medicamentos utilizados tanto para AHAI quanto para púrpura trombocitopênica idiopática.

Inexistem estudos randomizados para o tratamento da síndrome de Evans. A maioria dos casos relatados recebeu corticosteroides, sendo este o tratamento recomendado. (14) Inicia-se habitualmente com 1 mg/kg de prednisona com o objetivo de elevar os níveis hemoglobina acima de 10 g/dL e as plaquetas acima 50.000/mm³, realizando posteriormente redução lenta da dose.

8 TRATAMENTO

O tratamento tem por objetivo reduzir o grau de hemólise, acarretando elevação dos níveis de hemoglobina e melhora dos sintomas. Nos casos de AHAI secundária, é importante realizar também o tratamento da causa-base, seja pela suspensão de fármacos que possam estar desencadeando o processo, seja pelo tratamento de doenças linfoproliferativas ou autoimunes associadas. A correta identificação do tipo de AHAI é fundamental, já que o tratamento e o curso da doença são distintos.

Vários autores indicam suplementação com ácido fólico, uma vez que o consumo medular dessa vitamina aumenta em razão da maior eritropoese que ocorre nos pacientes. A deficiência do ácido fólico pode resultar em crise megaloblástica, quando a medula não consegue fabricar hemácias adequadamente, acarretando anemia grave. Há poucos estudos clínicos controlados para o tratamento da doença, sendo a maior parte das evidências de tratamento proveniente de série de casos. (4,5,15-18)

O anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe tem sido testado em estudos de fase II, isoladamente ou com imunossupressor associado, no tratamento de AHAI refratária a corticoterapia. Dada a falta de estudos comparativos e dúvidas sobre segurança e eficácia em longo prazo, considera-se não haver dados suficientes para protocolar essa terapia. (7,19)

8.1 AHAI POR ANTICORPOS “QUENTES”

Neste tipo de AHAI, podem ser usados corticosteroides e imunossupressores. Além do tratamento medicamentoso, esplenectomia também tem papel na abordagem dos pacientes intolerantes ou refratários à terapia de primeira linha. (19)

Glicocorticoides

Estes medicamentos constituem a primeira linha de tratamento da AHAI por anticorpos “quentes”. Diversas séries de casos demonstraram que a maior parte dos pacientes apresenta melhora clínica na primeira semana de tratamento, sendo que 80% a 90% respondem à terapia nas três primeiras semanas. (3,9,20)

O fármaco empregado é prednisona. Pacientes com anemia grave (hemoglobina abaixo de 7 g/dL) necessitam usualmente de pulsoterapia com metilprednisolona.

Pacientes que não apresentaram resposta nesse período dificilmente obterão benefício com tempo maior de uso. Estudo publicado por Zupanska (20) avaliou 97 pacientes com AHAI, demonstrando que os corticosteroides foram mais efetivos na fase aguda da hemólise (resposta em 68,6%) do que na do tratamento crônico (resposta em 35%). Pode haver recorrência da hemólise após a suspensão dos corticosteroides, estando indicado o reinício da administração do medicamento. Em caso de refratariedade ao tratamento, está indicada terapia de segunda linha, com esplenectomia ou o uso de um agente imunossupressor. (10,21)

Esplenectomia

A esplenectomia é usualmente a segunda linha no tratamento de pacientes que não respondem a corticosteroides ou que necessitam de altas doses (uso crônico) para controle da doença. A taxa de resposta à cirurgia situa-se em torno de 66%, ocorrendo em geral duas semanas após o procedimento. O princípio desta terapia é a remoção do principal sítio de hemólise extravascular. Em cerca de 50% dos pacientes submetidos a esplenectomia, o uso de corticosteroide ainda será necessário, porém em doses inferiores às aquelas utilizadas anteriormente ao procedimento. (21)

As taxas de complicação são pequenas. Há aumento do risco de infecções invasivas por germes encapsulados, estando indicada a aplicação de vacinas antipneumocócica, antimeningocócica e anti-hemófilo duas semanas antes do procedimento. (5,28)

Imunossupressores/Imunomoduladores

Este grupo de medicamentos reduz a produção de anticorpos, com taxas de resposta de 40%-60%. Imunossupressores estão indicados em casos de refratariedade a corticosteroides ou à esplenectomia, o que fica caracterizado pela persistência de hemólise e hemoglobina abaixo de 10 g/dL na vigência do tratamento. (5) O início do efeito ocorre usualmente entre um e quatro meses, podendo ser substituído por outro imunossupressor na ausência de resposta. (21)

A ciclofosfamida é o medicamento citotóxico mais comumente utilizado nos pacientes refratários a corticosteroides. Inexistem estudos clínicos randomizados avaliando seu uso em pacientes com AHAI, porém sua eficácia foi documentada em séries de casos. (15,22-24)

Outra alternativa é a ciclosporina. Os estudos sobre o uso deste medicamento na AHAI são muito escassos, predominando pequenas séries de casos. A vantagem do uso de ciclosporina é sua boa tolerabilidade e baixa toxicidade. (16,17)

A imunoglobulina humana é ocasionalmente efetiva para pacientes que não responderam ao tratamento anteriormente descrito ou para aqueles com anemia grave de rápida evolução, e com risco iminente de óbito. Não há estudos controlados, não estando seu uso recomendado como primeira linha de tratamento. (25) Uma série de casos relatada por Flores (18) demonstrou que apenas um terço dos pacientes que usaram imunoglobulina apresentaram resposta, estando o medicamento recomendado apenas para casos graves com níveis de hemoglobina muito baixos (Hb abaixo de 7 g/dL). Além disto, seu uso está recomendado para pacientes idosos que não suportariam uma esplenectomia e que não responderam aos demais fármacos, ou ainda para pacientes com complicações clínicas associadas e anemia grave com risco de vida. (26) Imunoglobulina humana deve ser administrada por via intravenosa, sendo necessárias altas doses. As taxas de resposta situam-se em cerca de 40%; para os casos cuja resposta é transitória, podem ser necessários novos cursos de imunoglobulina a cada três semanas. (27)

8.2 DOENÇA DAS AGLUTININAS A FRIO (CRIOAGLUTININAS)

Neste tipo de AHAI, o tratamento é feito basicamente com proteção contra o frio. Na forma primária, as taxas de resposta ao tratamento são baixas, geralmente inferiores a 20%, de forma que indicação de tratamento farmacológico, geralmente com imunossupressores ou citotóxicos, é feita apenas nos casos com maior prejuízo na qualidade de vida. Outra modalidade terapêutica é a plasmaferese. Corticosteroides não são efetivos, assim como a esplenectomia. Nas formas secundárias o tratamento se dirige à doença de base.(7)

Agentes citotóxicos

Medicamentos citotóxicos como a ciclofosfamida e a clorambucila são úteis para a redução da produção de autoanticorpos, tendo seu papel restrito à forma primária, em casos muito sintomáticos, nos quais a proteção ao frio não é eficaz, sendo que a magnitude do efeito é baixa.

Há relatos de casos tratados com clorambucila, entretanto além da evidência de benefício limitada, sua utilização clínica é prejudicada pela toxicidade, não sendo indicada neste Protocolo. (7,8,23)

Proteção contra o frio

É uma medida efetiva neste tipo de AHAI. O paciente deve ser orientado a se manter aquecido mesmo durante o verão. Proteção das extremidades (cabeça, pés e mãos) é altamente recomendada(4,7).

Plasmaferese

Pode ser usada como tratamento adjuvante, para remover anticorpos IgM da circulação, levando a uma redução da hemólise. O efeito da plasmaferese é fugaz, pois o tempo médio necessário para a produção de novos anticorpos é de 5 dias, o que dificulta seu uso no tratamento crônico. Além disto, o procedimento necessita de preparo especial, como ambiente aquecido e aquecimento do sangue durante a fase extracorpórea. A plasmaferese deve ser reservada para casos de hemólise e anemia grave (hemoglobina abaixo de 7 g/dL) e para pacientes com sintomas neurológicos associados(1).

8.3 HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA A FRIO

A terapia desta AHAI envolve elementos do tratamento dos dois tipos descritos anteriormente. Como o mecanismo autoimune básico depende da produção de IgG, a prednisona é a primeira linha de tratamento. A proteção contra o frio está recomendada neste subtipo de AHAI. Caso não haja remissão com o uso de prednisona em doses de até 60 mg/dia, outra opção terapêutica para pacientes com hemólise persistente e hemoglobina abaixo de 10 g/dL é a ciclofosfamida. A esplenectomia não está indicada nesta situação, uma vez que a hemólise é intravascular(2)

8.4 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg
- Metilprednisolona: ampola de 500 mg
- Ciclofosfamida: frasco-ampola de 200 e 1.000 mg ou drágeas de 50 mg
- Ciclosporina: cápsula de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral com 100 mg/mL em frasco de 50 mL
- Imunoglobulina humana: frasco com 0,5, 1, 2,5, 3, 5 e 6 g
- Ácido fólico: comprimido de 5 mg

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Glicocorticoides:** dose inicial de 1 mg/kg/dia de prednisona. Para criança, a dose é similar. Quando os níveis de hemoglobina encontram-se acima de 10 g/dL, as doses de prednisona podem ser reduzidas para 0,5 mg/kg/dia após 2 semanas. Mantendo-se controlados os níveis de hemoglobina, a prednisona deve ser diminuída lentamente no período de 3 meses. (21) A dose de metilprednisolona indicada é de 100-200 mg/dia por até 14 dias. Para o tratamento da síndrome de Evans, ver Casos Especiais.
- **Ciclofosfamida:** 100 mg/dia, por via oral, ou 500-700 mg, por via intravenosa a cada 4-6 semanas. Para crianças a dose preconizada é de 2 mg/kg.
- **Ciclosporina:** 5-10 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 doses diárias.
- **Imunoglobulina humana:** 400-1.000 mg/kg/dia, por via intravenosa, por 5 dias A manutenção pode ser necessária e é feita a cada 21 dias.
- **Ácido fólico:** 5-10 mg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.

8.6 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os pacientes com AHAI apresentam uma doença crônica com períodos de remissão e recidiva. O tratamento deve ser instituído quando os pacientes apresentarem crise hemolítica e desenvolverem anemia conforme orientação(1,5).

A retirada dos corticosteroides deve ser feita de acordo com as recomendações propostas. Os pacientes refratários a estes medicamentos e a esplenectomia normalmente necessitam de agentes imunossupressores por longo tempo, e sua interrupção pode ser tentada após resposta sustentada por pelo menos 6 meses.

8.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Redução do grau de hemólise, acarretando elevação dos níveis de hemoglobina e melhora dos sintomas.

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização deve ser feita a fim de estabelecer a presença e o grau de hemólise, bem como a manifestação de toxicidade dos medicamentos.

Os testes laboratoriais mais úteis para verificar a presença de hemólise são hemograma com contagem de plaquetas, DHL, reticulócitos e haptoglobina. A hemoglobina deve ser mantida acima de 10 g/dL para garantir melhora dos sintomas clínicos. Em pacientes idosos ou com comorbidades que diminuam a capacidade funcional, a hemoglobina deve ser mantida em níveis que diminuam os sintomas(28).

Em relação à toxicidade dos medicamentos utilizados para o tratamento, devem ser monitorizados os seguintes parâmetros:

Glicocorticoides (prednisona ou metilprednisolona)

Antes do início do tratamento, os pacientes devem ser monitorizados em relação a glicemia de jejum, potássio, colesterol total, triglicerídios e aferição da pressão arterial. Durante o uso de corticosteroides, devem

ser reavaliados clinicamente no mínimo de 3 em 3 meses e laboratorialmente no mínimo 1 vez ao ano. Hipertensão arterial deve ser tratada com anti-hipertensivos. Hiperglicemia deve ser tratada com dieta e, se necessário, com antidiabéticos orais ou insulina; hipopotassemia, com reposição de cloreto de potássio oral (600-1.200 mg/dia).

Ciclofosfamida

Deve ser realizado hemograma com contagem de plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. Também deve ser realizado controle da função hepática (ALT/TGP, AST/TGO, GGT e bilirrubinas), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente. Em caso de surgimento de neutropenia (abaixo de $1.500/\text{mm}^3$), a dose do fármaco deve ser reduzida em 50%. Elevação das enzimas hepáticas (qualquer valor acima do limite superior da normalidade) deve levar à interrupção temporária do fármaco, com redução de 50% da dose após a normalização dos níveis.

Ciclosporina

Deve ser realizada monitorização dos níveis séricos do fármaco, mantendo o nadir entre 100-200 ng/mL. A aferição da pressão arterial sistêmica e a avaliação da função renal (creatinina) devem ser feitas antes do início do tratamento e repetidas a cada duas semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e após mensalmente se os pacientes estiverem clinicamente estáveis. Se houver desenvolvimento de hipertensão, deve ser realizada redução de 25%-50% da dose de ciclosporina; persistindo a hipertensão, o tratamento deve ser descontinuado.

Imunoglobulina humana

Os pacientes podem apresentar reações adversas relacionadas à infusão (febre, náusea, vômitos), devendo ela ser suspensa se ocorrer qualquer um destes sintomas. Este medicamento deve ser usado com cuidado em pacientes com condições que possam levar à perda de função renal (idosos, doença renal prévia, diabetes melito, *sépsis*) por existirem relatos de casos de indução de insuficiência renal aguda. Outra complicação relatada é anemia hemolítica. Para a monitorização destes efeitos adversos, devem ser realizados exames laboratoriais (nível sérico de creatinina, hemograma) e avaliação clínica de efeitos adversos relacionados a infusão e débito urinário.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Os pacientes com AHAI idiopática devem ser acompanhados ao longo de toda a vida, uma vez que o curso da doença é normalmente crônico. Os com AHAI secundária, em especial aqueles associados a medicamentos e pós-infecciosos, têm bom prognóstico, sendo a recorrência incomum. O acompanhamento deve buscar sinais e sintomas de anemia. A avaliação laboratorial deve aferir níveis de hemoglobina e provas de hemólise, buscando indícios laboratoriais de recorrência. O acompanhamento deve ser feito trimestralmente no primeiro ano após a interrupção do tratamento e anualmente depois disso. Os pacientes devem ser orientados a procurar atendimento em caso de surgimento de cansaço, palidez, urina escura ou icterícia.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

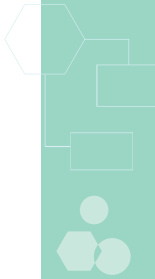
Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas, dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes com AHAI devem ser atendidos em serviços especializados em Hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1992;29(1):3-12.
2. Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol.* 2007;138(4):422-9.
3. Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1976;13(4):251-65.
4. Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology.* 2007;12(5):361-70.
5. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies: new and traditional approaches to treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008;6(10):739-41.
6. Ulvestad E, Berentsen S, Bø K, Shammass FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol.* 1999;63(4):259-66.
7. Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012;26(3):107-15.
8. Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood.* 1980;56(3):409-16.
9. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol.* 1975;4(1):167-80.
10. Petz LD. Autoimmune hemolytic anemia. *Hum Pathol.* 1983;14(3):251-5.
11. Gibson J. Autoimmune hemolytic anemia: current concepts. *Aust N Z J Med.* 1988;18(4):625-37.
12. Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J Pediatr.* 1976;88(5):780-3.
13. Pirofsky B, Bardana EJ. Autoimmune hemolytic anemia. II. Therapeutic aspects. *Ser Haematol.* 1974;7(3):376-85.
14. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1994;16(2):156-9.
15. Ferrara F, Copia C, Annunziata M, di Noto R, Russo C, Palmieri S, et al. Complete remission of refractory anemia following a single high dose of cyclophosphamide. *Ann Hematol.* 1999;78(2):87-8.
16. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 1996;93(2):341-4.
17. Dündar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroid-resistant auto-immune haemolytic anaemia. *Acta Haematol.* 1991;86(4):200-2.
18. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussell JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol.* 1993;44(4):237-42.
19. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence-based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood.* 2011;118(15):4036-40.
20. Zupańska B, Lawkowicz W, Górka B, Kozłowska J, Ochocka M, Rokicka-Milewska R, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol.* 1976;34(3):511-20.
21. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17-31.
22. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69(4):258-71.
23. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002;100(2):704-6.
24. Panceri R, Frascini D, Tornotti G, Masera G, Locasciulli A, Bacigalupo A. Successful use of high-dose cyclophosphamide in a child with severe autoimmune hemolytic anemia. *Haematologica.* 1992;77(1):76-8.
25. Consensus statement from the U.S. National Institutes of Health (NIH). Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. *Int J Technol Assess Health Care.* 1991;7(4):643.
26. Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Lab Haematol.* 1988;10(4):391-5.
27. Salama A, Mahn I, Neuzner J, Graubner M, Mueller-Eckhardt C. IgG therapy in autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Blut.* 1984;48(6):391-2.
28. Zupańska B, Sylwestrowicz T, Pawelski S. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Haematologia (Budap).* 1981;14(4):425-33.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA, IMUNOGLOBULINA HUMANA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciclofosfamida**, **ciclosporina** e **imunoglobulina humana**, indicados para o tratamento da **anemia hemolítica autoimune**.

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

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

- redução da hemólise, com elevação dos níveis de hemoglobina e melhora dos sintomas.

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

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

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

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () ciclofosfamida
- () ciclosporina
- () imunoglobulina humana



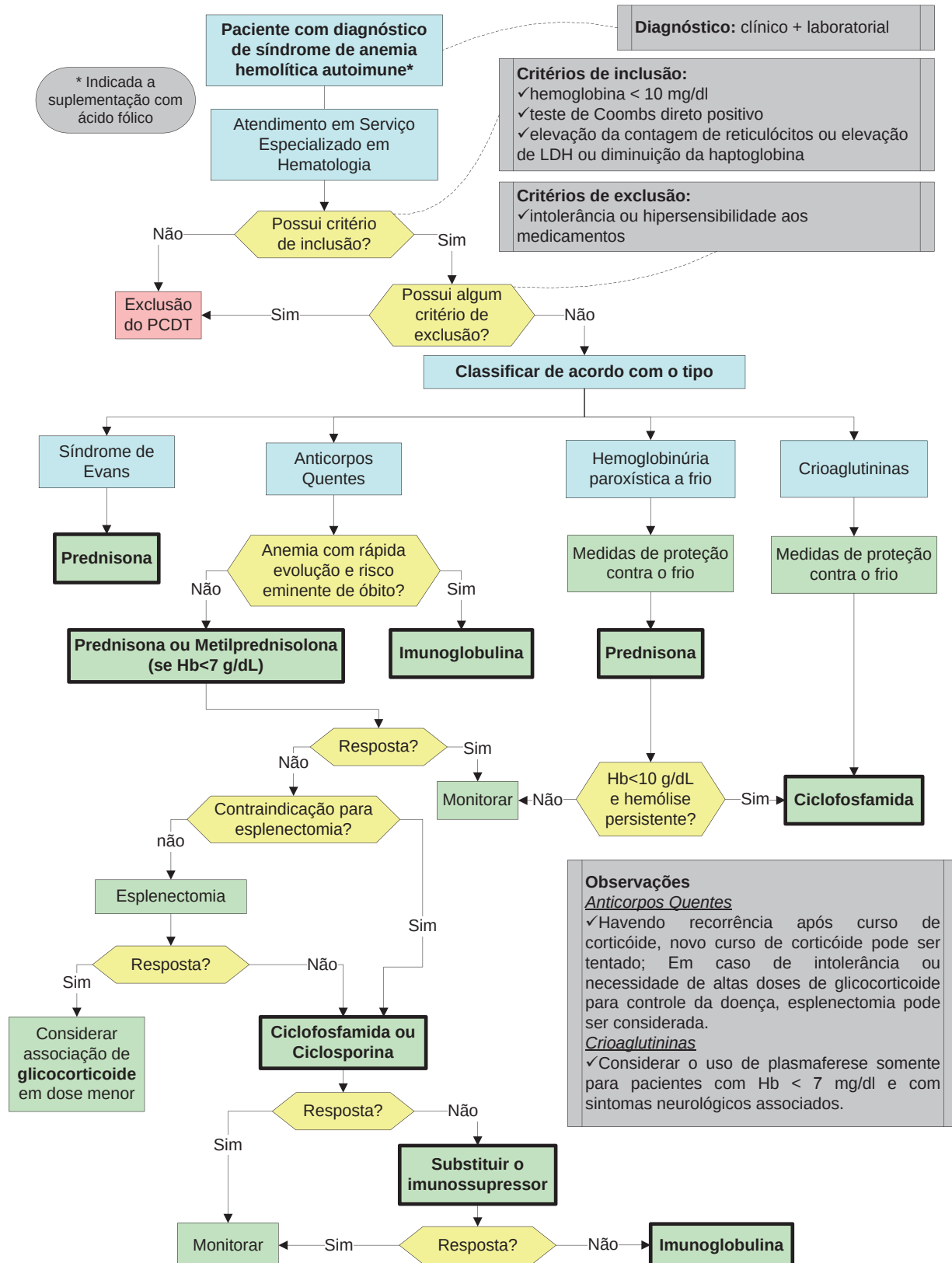
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

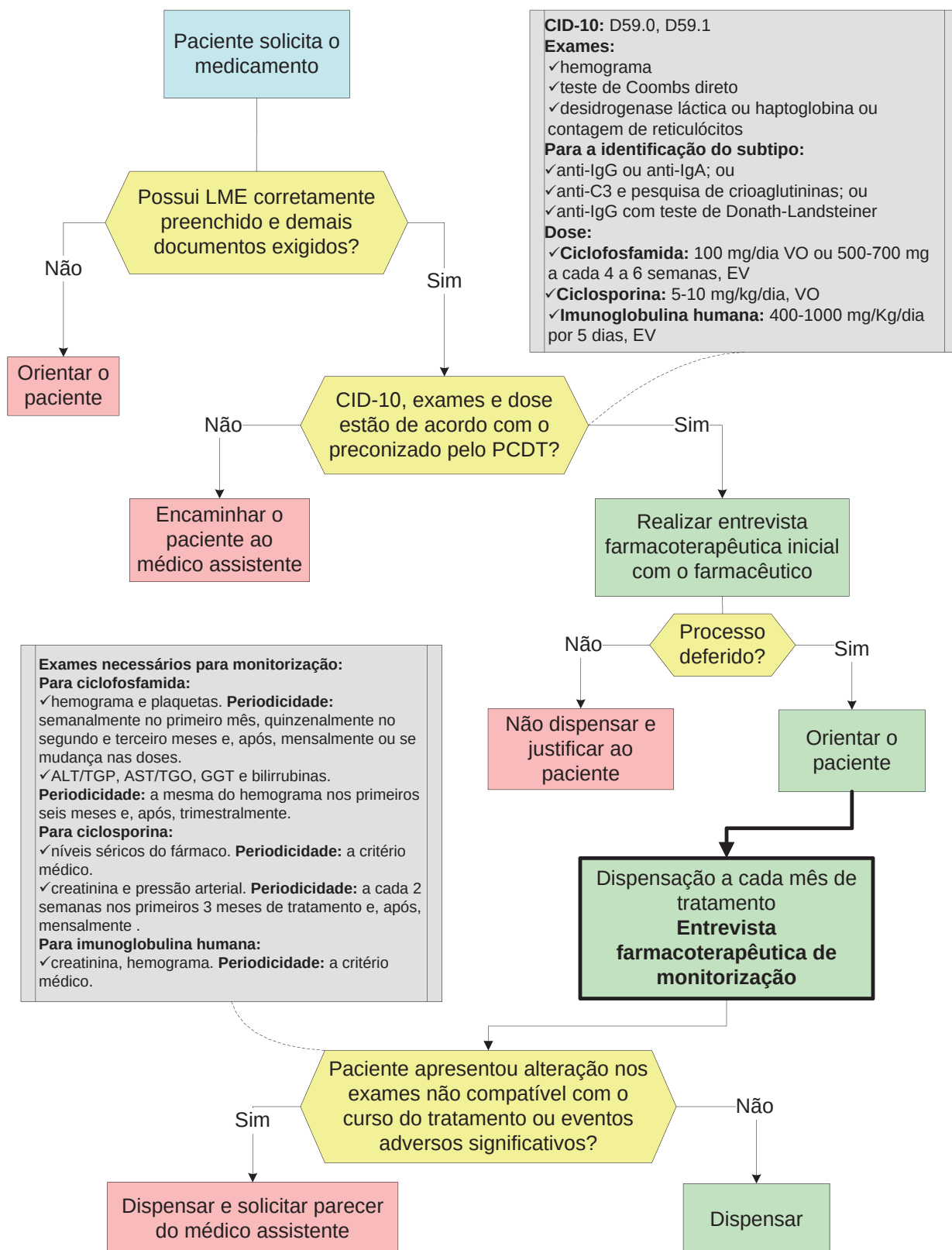
Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO) e 0303020024 - PULSOTERAPIA II (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

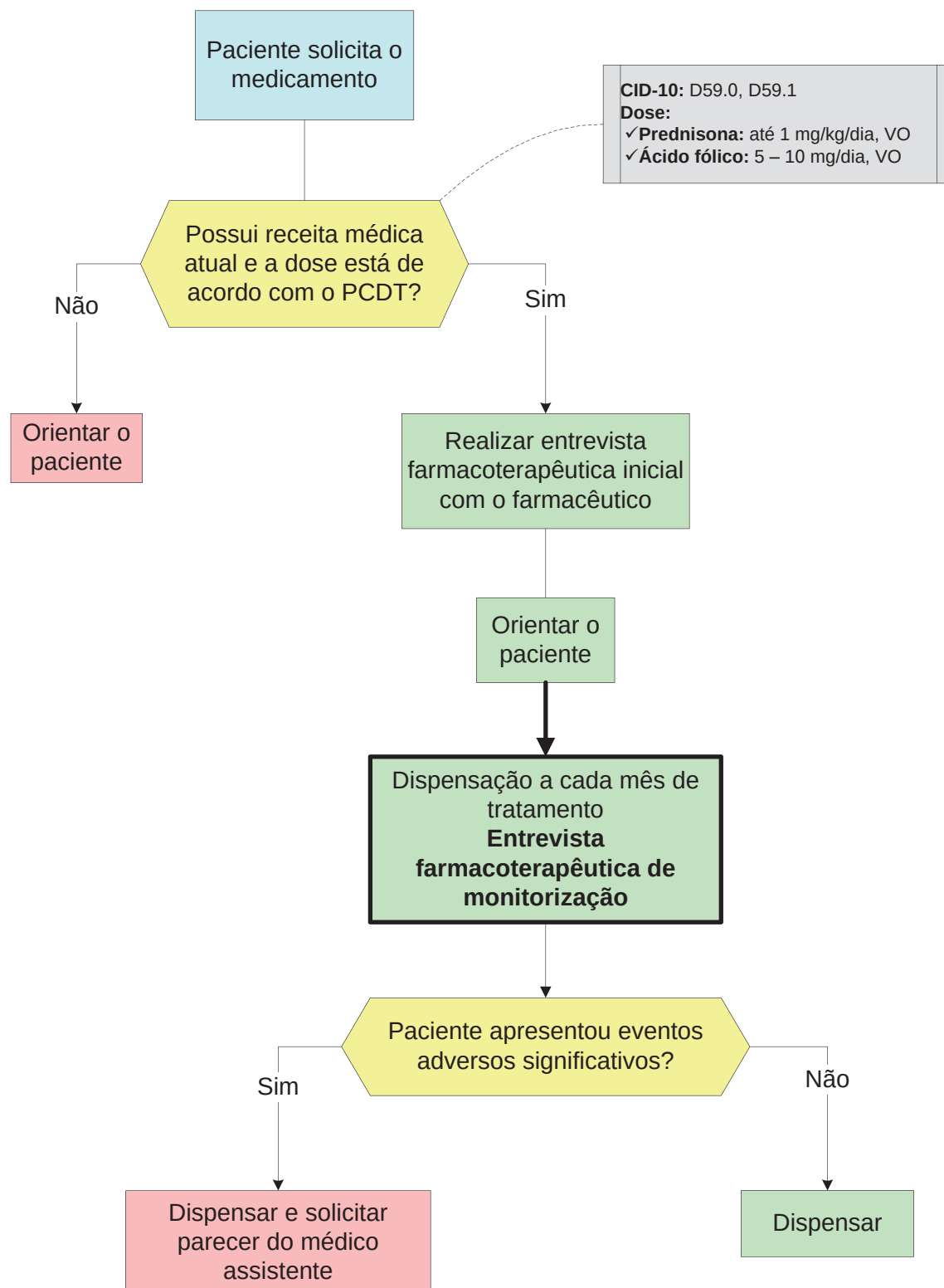
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CICLOSPORINA, CICLOFOSFAMIDA E IMUNOGLOBULINA HUMANA ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PREDNISONA E ÁCIDO FÓLICO ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o tipo de anemia hemolítica autoimune?

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

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

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

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

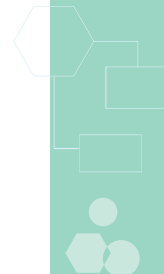
☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais*

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Reticulócitos							



Plaquetas							
DHL							
Haptoglobina							
ALT/TGP							
AST/TGO							
GGT							
Bilirrubinas							
Creatinina							
Ciclosporina sérica							

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

* completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

** os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento.

Exames laboratoriais para glicocorticoides

	Inicial	___ / ___ / ___
Glicemia de jejum		
Potássio		
Colesterol total		
Triglicerídeos		

Pressão arterial (preencher com a data de aferição e a medida da pressão)

Inicial	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /



Para glicocorticóides:

3.1 Houve alteração significativa dos exames laboratoriais ou elevação significativa da pressão arterial?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (em alguns casos pode ser necessária a indicação de outros medicamentos – antihipertensivos, antidiabéticos orais, cloreto de potássio – ou dieta específica)

Para ciclofosfamida:

3.2 Houve alteração significativa dos exames de função hepática?

não → Dispensar

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

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

3.3 Desenvolveu hipertensão ao longo do tratamento?

não → Dispensar

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

3.4 Houve alteração significativa da creatinina?

não → Dispensar

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

Para imunoglobulina humana:

3.5 Houve alteração significativa da creatinina?

não → Dispensar

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

Para todos os medicamentos:

3.6 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

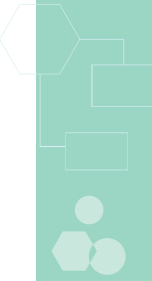
não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.7

3.7 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

**GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE****ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE**

- ☐ CICLOFOSFAMIDA ☐ CICLOSPORINA ☐ IMUNOGLOBULINA HUMANA
☐ ÁCIDO FÓLICO ☐ PREDNISONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É uma doença na qual ocorre a destruição das células vermelhas do sangue pelo próprio organismo. Às vezes a doença pode não ter sintomas, mas a maioria dos pacientes apresenta cansaço, dor de cabeça, falta de ar, palidez ou pele amarelada.

2 MEDICAMENTO

- Os medicamentos não curam a doença, porém melhoram a anemia e seus sintomas.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Conserve o medicamento na embalagem original, bem fechado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- Imunoglobulina humana: guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.
- Ácido fólico, ciclofosfamida, ciclosporina e prednisona: guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas/drágeas/comprimidos com água, sem mastigar, triturar ou abrir, de preferência durante as refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita e nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- Imunoglobulina humana: deve ser aplicada por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão de um profissional de enfermagem.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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



6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Ciclofosfamida: é totalmente contraindicada na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com este medicamento, procure orientação sobre métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- Ciclosporina e imunoglobulina humana: não se sabe ao certo os riscos do uso desses medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, comunique-se imediatamente com o seu médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo o medicamento.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

PARA IMUNOGLOBULINA HUMANA:

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



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas por artigos nas bases de dados Medline/Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e EMBASE (<http://www.info.embase.com/>). Busca inicial no Medline/Pubmed com o termo “asthma therapy”[Mesh] e com os seguintes limites ativados: “only items with links to full text, only items with links to free full text, only items with abstracts, Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Guideline, English, Core clinical journals, Systematic Reviews, MEDLINE, PubMed Central, All Adult: 19+ years, Preschool Child: 2-5 years, Child: 6-12 years, Adolescent: 13-18 years, Young Adult: 19-24 years, Adult: 19-44 years, Middle Aged: 45-64 years, Middle Aged + Aged: 45+ years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, published in the last 10 years, Field: MeSH Major Topic”, e humanos gerou 620 artigos (01/02/10).

Busca EMBASE realizada em 01/02/10 com os seguintes limites: “‘asthma therapy’ AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([article]/lim OR [review]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [1-1-2000]/sd NOT [1-2-2010]/sd AND [2000-2010]/p” originou 95 artigos. Foram realizadas buscas adicionais com os seguintes termos: “Asthma/Diagnosis”[Mesh], “Bronchodilators” “[Mesh], “inhaled corticosteroids” “[Mesh] e “Asthma/Drug Therapy”[Mesh].

Foi também realizada busca de meta-análises sobre intervenções em asma na Cochrane Library, tendo sido identificadas 36 meta-análises. Foram revisadas diretrizes nacionais e internacionais de sociedades médicas envolvidas no tratamento da asma: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Americana do Tórax, Sociedade Britânica de Tórax, Sociedade Respiratória Européia, Conselho Australiano de Manejo da Asma e Iniciativa Global para a Asma (GINA).

Foram revisados todos os artigos resultantes da análise, bem como as referências das diretrizes atuais. Foram também utilizados para elaboração deste Protocolo a base de dados UpToDate versão 17.2, livros-texto de Pneumologia e artigos não indexados. A bibliografia de todas estas fontes também foi revisada na busca de artigos não encontrados nas buscas anteriores. Estudos que foram considerados inadequados do ponto de vista metodológico ou sem adequada aplicabilidade externa, que avaliaram intervenções terapêuticas sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que se mostraram inconclusivos ou que não resultaram em recomendações por outros fatores (resultados não reproduzidos, desfechos intermediários ou sem relevância clínica, efetividade não comprovada, medicina alternativa/complementar, intervenções intra-hospitalares) não foram citados.

Em 12/10/2013 foi realizada atualização da busca utilizando-se os termos (“Asthma”[Majr:NoExp]) e “Therapeutics”[Mesh], limitando-se a ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas, artigos em inglês e estudos em humanos e foram obtidos 458 resultados. Destes, foram selecionados 27 para análise na íntegra.

Busca na base EMBASE com os termos ‘asthma’/exp/mj e ‘therapy’/exp/mj, limitando-se para revisões da Cochrane, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, publicações em inglês e estudos em humanos, obteve 95 resultados. Após exclusão dos estudos previamente localizados no Pubmed (75 itens), esta busca não resultou na seleção de novos estudos para avaliação.

Busca na Cochrane Library com a estratégia “asthma” AND “treatment” obteve 73 resultados; foram excluídas 38 e selecionadas 35 revisões para análise, sendo que 9 dessas haviam sido selecionadas pela

Consultores: Maria Angélica Pires Ferreira, Leila Beltrame Moreira, Gilberto Bueno Fisher, José Roberto Lapa e Silva, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

busca no Pubmed.

Foi também consultada a última edição das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. Foram utilizados os mesmos critérios de exclusão usados na busca inicial. A atualização da busca na literatura resultou na inclusão de 16 estudos.

2 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com consequente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível(1-3). No Brasil, estima-se a prevalência da asma em torno de 10%. Estudo realizado nas cidades de Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre, concluiu que 13,3% das crianças na faixa etária de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos eram asmáticas. (4) Conforme dados do DATASUS, em 2008 a asma foi a 3ª causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações ao ano.(2, 3, 5)

Apesar de serem apenas 5%-10% dos casos de asma, pacientes com asma grave apresentam maior morbimortalidade relativa, e são responsáveis por um consumo desproporcionalmente alto dos recursos de saúde em relação aos grupos de menor gravidade. Portadores de asma grave não controlada procuram 15 vezes mais as unidades de emergência médica e são hospitalizados 20 vezes mais que os asmáticos moderados.(6-8)

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- J45.0 Asma predominantemente alérgica
- J45.1 Asma não alérgica
- J45.8 Asma mista

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de asma se dá mediante a identificação de critérios clínicos e funcionais, obtidos pela anamnese, exame físico e exames de função pulmonar (espirometria). Em crianças até os cinco anos o diagnóstico é eminentemente clínico, pela dificuldade de realização de provas funcionais. Outros diagnósticos devem ser adequadamente excluídos. A doença se caracteriza pelos seguintes achados clínicos:

À anamnese:

Sintomas recorrentes de obstrução das vias aéreas, como chiado no peito (sibilos), tosse, dificuldade para respirar, aperto no peito; Estes sintomas podem:

- ocorrer/piorar à noite ou pela manhã ao despertar; **ou**
- ocorrerem ou piorarem com exercício, infecção respiratória, exposição a alérgenos/irritantes inalatórios (verificar o perfil ocupacional), mudanças climáticas, riso ou choro intensos, estresse, ciclo menstrual.

Ao exame físico:

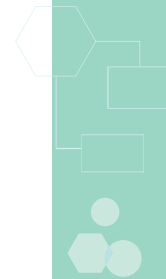
Sinais de obstrução das vias aéreas, como sibilos expiratórios, hiperexpansão pulmonar e tiragem intercostal; Estes sinais podem ser:

- de rinite alérgica; **ou**
- de dermatite atópica/eczema.

O exame físico pode ser normal no período intercrises, o que não exclui o diagnóstico de asma.

À avaliação funcional/laboratorial:

Os exames de função pulmonar informam sobre a intensidade da limitação ao fluxo aéreo, sua reversibilidade e variabilidade. A espirometria é útil para diagnóstico, avaliação da gravidade, monitorização e avaliação da resposta ao tratamento. A espirometria deve ser utilizada a partir dos 5 anos. O volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) pós-broncodilatador é o melhor parâmetro espirométrico para avaliar mudanças em longo prazo na função pulmonar, sendo um indicador de progressão da doença. A medida do pico de fluxo



expiratório (PFE) serve para avaliar a variabilidade da obstrução; auxilia a monitorização clínica e a detecção precoce de crises, especialmente em pacientes com baixa percepção dos sintomas de obstrução. É também útil no diagnóstico de asma ocupacional.(1-3)

Os achados funcionais pulmonares compatíveis com asma são os seguintes:

- Espirometria (a partir dos 5 anos) demonstrando limitação ao fluxo aéreo de tipo obstrutivo, variável: VEF1/capacidade vital forçada (CVF) menor que 80%, com reversibilidade (resposta significativa ao broncodilatador), definida por aumento do VEF1 após inalação de beta-2 agonista de curta duração (400 mcg de salbutamol/fenoterol, após 15 a 30 minutos) de pelo menos:
 - 7% em relação ao valor previsto e pelo menos 200 mL em valor absoluto ou
 - 12% em relação ao seu valor pré-broncodilatador e pelo menos 200 mL em valor absoluto, (3)
- Teste de broncoprovocação positivo (acima de 5 anos): O teste para demonstração de hiperresponsividade brônquica pode ser usado no processo diagnóstico, havendo suspeita clínica (sintomas compatíveis) e espirometria normal; deve ser realizado em serviços especializados.

Em exacerbações ou na asma grave pode não haver reversibilidade. A espirometria pode ser normal no período intercrises na asma leve.

A avaliação funcional pulmonar completa, incluindo volumes e capacidades pulmonares, difusão pulmonar e curva fluxo-volume, deve ser realizada na presença de distúrbio ventilatório grave na espirometria, hipoxemia crônica ou ainda com manifestações clínicas desproporcionais ao grau de obstrução pela espirometria. Exames de função pulmonar devem ser realizados por profissionais devidamente capacitados.(9)

O diagnóstico diferencial no adulto inclui doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), bronquite aguda, fibrose cística, bronquiectasias, pneumonia eosinofílica, insuficiência cardíaca, obstrução de vias aéreas por corpo estranho ou tumor, doença do pânico, disfunção de prega vocal e síndrome de Churg-Strauss, entre outras. Quanto à DPOC, é recomendada a diferenciação diagnóstica sempre que possível, uma vez que diferenças fisiopatológicas, clínicas e prognósticas entre as doenças influenciam a escolha de medicamentos e o seu tratamento em longo prazo.(1)

Para exclusão de outros diagnósticos conforme suspeita clínica pode ser indicado exame radiológico simples de tórax.

Fatores desencadeantes ou agravantes: Além dos critérios clínicos e funcionais, avaliação complementar deve ser conduzida para identificar fatores que influenciam a evolução, a tolerabilidade e resposta ao tratamento. Estes incluem comorbidades, exposições a alérgenos/irritantes respiratórios, uso de medicamentos ou drogas ilícitas, hábitos e estilo de vida, condições socioeconômicas, e situações especiais como gestação e extremos de idade. Especial atenção deve ser dada à ocorrência de rinossinusite, doença do refluxo gastroesofágico e polipose nasal. Rinite alérgica deve ser controlada, sendo o tratamento farmacológico mais eficaz para esta indicação os corticóides tópicos nasais.(10) Intolerância ao ácido acetilsalicílico deve ser identificada. Aspergilose broncopulmonar alérgica deve ser considerada em pacientes com asma de difícil controle.(11) A asma ocupacional deve ser pesquisada em adultos, devendo a anamnese incluir a história ocupacional do doente.(1,12)

O *status* tabágico deve ser avaliado, pois o tabagismo ativo em asmáticos está associado a obstrução persistente de vias aéreas, perda acelerada de função pulmonar e redução na resposta aos corticosteroides.(13) Aconselhamento anti-tabágico deve ser dirigido a todos os asmáticos. Deverão ser avaliados fatores de risco cardiovascular, bem como identificar e tratar obesidade. Sedentarismo deve ser combatido.(1-3)

Em crianças abaixo de cinco anos, várias condições podem se apresentar com sintomas obstrutivos de vias aéreas, frequentemente de caráter intermitente e transitórios, sendo recomendado um cuidadoso processo de diagnóstico diferencial, a fim de se excluir outros diagnósticos como fibrose cística, malformações de vias aéreas, bronquiolite obliterante pós-infecciosa, aspiração de corpo estranho, entre outras. Nessa faixa etária o diagnóstico se faz basicamente por anamnese e exame físicos detalhados, considerando a presença de fatores de risco para a doença. A partir dos 5 anos provas de função pulmonar esforço-dependentes, essencialmente espirometria e pico de fluxo expiratório, passam a ter maior utilidade para diagnóstico e monitorização clínica.(1,14)



A avaliação da gravidade da asma é definida a partir de sintomas e dos achados de função pulmonar (Quadro 1).

Quadro 1: Classificação da gravidade da asma

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	GRAVIDADE (*)			
	Intermitente	Persistente leve	Persistente moderada	Persistente grave
Sintomas	2x/semana ou menos	Mais de 2x/semana, mas não diariamente.	Diários	Diários ou contínuos
Despertares noturnos	2x/semana ou menos	3-4x/mês	Mais de 1x/semana	Quase diários
Necessidade de agonista beta-2 adrenérgico para alívio	2x/semana ou menos	Menos de 2x/semana.	Diários	Diária
Limitação de atividades	Nenhuma	Presente nas exacerbações	Presente nas exacerbações	Contínua
Exacerbações	Igual 1/ano ou nenhuma/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano	Igual ou mais de 2/ano
VEF1 ou PFE	Igual ou maior que 80% previsto	Igual ou maior que 80% previsto	60%-80% previsto	Igual ou menor que 60% previsto
Variação VEF1 ou PFE	Menor que 20%	Menor que 20%-30%	Maior que 30%	Maior que 30%

(*) Classificar pelo critério de maior gravidade. Adaptado de: IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2006.(2,3)

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com cinco ou mais anos de idade que apresentarem sinais, sintomas e achados de função pulmonar (espirometria ou teste de hiperresponsividade brônquica) compatíveis com o diagnóstico de asma, tendo sido excluídas outras causas de dispnéia, sibilância ou tosse recorrente. Exames de função pulmonar deverão ser exigidos a partir dos 5 anos.

A adaptação para crianças entre dois e cinco anos pode ser realizada conforme item específico (7. Casos especiais: asma em pré-escolares.).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

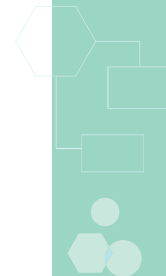
Serão excluídos deste Protocolo pacientes com pelo menos um dos seguintes critérios:

- Tabagismo atual, exceto para os impossibilitados de abandonar o vício por retardo mental ou doença psiquiátrica grave;
- Predomínio de doença pulmonar obstrutiva crônica;
- Hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos indicados nesse Protocolo.

7 CASOS ESPECIAIS

Asma em pré-escolares (dois a cinco anos)

O fenótipo de sibilância associada a viroses tem caráter geralmente transitório, mas, em alguns casos, pode se comportar com a mesma gravidade da asma persistente. Crianças com sibilância frequente (ao menos quatro episódios no ano anterior), e pelo menos um fator de risco maior (pais com asma ou criança com dermatite atópica) ou dois menores (rinite alérgica, eosinofilia ou sibilância na ausência de infecções virais) são consideradas de maior risco para o desenvolvimento de asma. Em pré-escolares de alto risco conforme esses critérios, corticosteroides inalatórios melhoram sintomas e reduzem exacerbações durante o tratamento, mas não há comprovação de que o uso regular nesta faixa etária previna o desenvolvimento de asma no futuro. (14-16) Sintomas agudos são tratados com broncodilatadores de curta ação. Os agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (B2LA) não são recomendados no tratamento de asma em menores de 5 anos, por faltarem



evidências conclusivas de eficácia e segurança.(17,18) Especial atenção deve ser dada à técnica inalatória, verificando-se a indicação de uso de máscaras acopladas a espaçadores.(3)

Asma ocupacional

A anamnese deve incluir questões sobre exposição a agentes químicos, físicos e poeira orgânica, a fim de identificar possíveis causas de asma ocupacional. O ambiente de trabalho pode desencadear ou agravar asma preexistente. Parecer de especialista em medicina do trabalho pode ser útil para melhor caracterização das exposições e definição de medidas visando a reduzir os riscos ocupacionais. Do ponto de vista do tratamento medicamentoso, corticosteróides inalatórios são também a primeira escolha no tratamento da asma persistente relacionada à ocupação.(2)

Asma em gestantes

Em cerca de um terço das mulheres asmáticas ocorre piora dos sintomas de asma na gestação. O tratamento da asma na gravidez segue os mesmos princípios gerais, sendo os medicamentos convencionais (broncodilatadores beta-2 adrenérgicos e corticosteroides) considerados seguros. Os corticosteróides inalatórios são a primeira escolha para o tratamento da asma persistente também em grávidas. Corticosteroides sistêmicos devem ser evitados, principalmente no primeiro trimestre, por estarem associados a aumento do risco para malformações congênitas.(1-3,19)

8 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da asma é a melhora da qualidade de vida, obtida pelo controle dos sintomas e melhora ou estabilização da função pulmonar. Isso pode ser atingido na maior parte dos casos, devendo o tratamento incluir, obrigatoriamente, medidas não farmacológicas (medidas educativas, controle de fatores desencadeantes/agravantes), indicadas em todos os casos, e farmacoterapia, conforme indicado.

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

A educação do paciente é parte fundamental da terapêutica da asma e deve integrar todas as fases do atendimento ambulatorial e hospitalar. Deve-se levar em conta aspectos culturais e abranger aspectos de conhecimento da doença, incluindo medidas para redução da exposição aos fatores desencadeantes, e adoção de plano de auto-cuidado baseado na identificação precoce dos sintomas. (1,3,20,21)

Em todos os casos, recomenda-se a redução da exposição a fatores desencadeantes, incluindo alérgenos/irritantes respiratórios (tabagismo) e medicamentos. A cada consulta, o paciente deve receber orientações de auto-cuidado, plano escrito para exacerbações e ser agendado para reconsulta conforme a gravidade apresentada (quadros 2 e 3).

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Tratamento medicamentoso inicial

A base do tratamento medicamentoso da asma persistente, em consonância com o conhecimento atual da fisiopatologia, é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, também chamados controladores, sendo corticosteroides inalatórios os principais deles. Aos controladores se associam medicamentos de alívio, com efeito broncodilatador. A via inalatória é sempre preferida, para o que se faz necessário o treinamento dos pacientes quanto à utilização correta de dispositivos inalatórios. O ajuste da terapêutica deve visar o uso das menores doses necessárias para a obtenção do controle da doença, com isso reduzindo o potencial de efeitos adversos e os custos. (1-3)

A conduta inicial do paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença (Quadro 1), definida a partir do perfil de sintomas atual, histórico clínico e avaliação funcional.

Na asma intermitente, o tratamento medicamentoso é direcionado para o alívio imediato dos eventuais sintomas decorrentes de obstrução, indicando-se broncodilatadores de curta ação (B2CA) para uso conforme necessidade.(2,22)

Na asma persistente, o tratamento medicamentoso volta-se para a supressão da inflamação. Para



isso são usados medicamentos ditos “controladores”, sendo os corticosteroides inalatórios melhor avaliados e com maior evidência de benefício para esse fim, tanto em adultos como em crianças. O uso regular de corticosteróide inalatório é eficaz para a redução de sintomas e exacerbações, bem como para melhora da função pulmonar. Os B2CA são indicados para sintomas agudos, conforme necessidade. Casos não adequadamente controlados com a terapêutica inicial podem necessitar de associações de medicamentos.(1,23,24)

Nas exacerbações moderadas ou graves, além de B2CA e corticosteroides inalatórios recomenda-se curso de corticoterapia oral para a obtenção do estado de controle, e seguimento da terapêutica antiinflamatória com corticosteróide inalatório. Indicação de atendimento hospitalar é feita com base na avaliação de gravidade e perfil de risco.(1-3)

Quadro 2: Tratamento da asma - Conduta inicial em adultos e adolescentes sem tratamento regular prévio adequado para a gravidade

CLASSIFICAÇÃO INICIAL DA GRAVIDADE	CONDUTA FARMACOLÓGICA	CONDUTA NÃO FARMACOLÓGICA
INTERMITENTE	Agonista beta-2 adrenérgico de curta ação (B2CA) para alívio conforme necessidade.	Treinar técnica inalatória. Prescrever aerocâmaras conforme adequado; considerar espaçadores artesanais. Explicar sinais de alerta (sintomas de piora, aumento do uso de medicamento de alívio). Atenção para efeitos adversos; informar doses máximas diárias. Fornecer programa escrito de auto-cuidado/plano para crises. Monitorizar função pulmonar (*) Avaliar controle regularmente (mínimo a cada 6 meses).
PERSISTENTE		
Leve	Corticosteróide inalatório (CI) em dose média. Para alívio, B2CA conforme necessidade.	Todos acima. Reforçar necessidade de uso regular diário de medicamento controlador.
Moderada	CI em dose média a alta. Para alívio, B2CA conforme necessidade.	Todos acima Indicar acompanhamento com especialista (pneumologista)
Grave	CI em dose alta. Para alívio, B2CA conforme necessidade. Associar B2LA 1-2 x/dia.	Todos acima. Reavaliação médica em 3-4 semanas.
Exacerbação	Considerar curso de corticosteroide oral por cerca de 7 dias mais broncodilatadores de curta ação e fazer seguimento da terapêutica antiinflamatória com CI; B2LA não devem ser usados para tratar crises graves.	Avaliar a indicação de atendimento hospitalar. Iniciar medicamento controlador (CI) em dose alta logo que possível, reajustando conforme controle.

(*) Espirometria no mínimo anualmente, a partir dos 5 anos.

Tratamento de manutenção

A classificação de gravidade avaliada em uma consulta inicial pode ser modificada durante o acompanhamento, após a introdução de medidas terapêuticas. O conceito de controle leva em conta a evolução clínica e tratamento necessário para remissão e estabilização dos sinais e sintomas. (2,3,25,26)

A asma é dita controlada quando todos os seguintes itens são observados:

- Não há sintomas diários (ou dois ou menos/semana).
- Não há limitações para atividades diárias (inclusive exercícios)
- Não há sintomas noturnos ou despertares decorrentes de asma.
- Não há necessidade de uso de medicamentos de alívio.
- A função pulmonar (VEF1) é normal ou quase normal.
- Não ocorrem exacerbações.

O controle é avaliado a cada retorno do paciente. Na ausência de controle, deve-se considerar má adesão, inadequação da técnica inalatória, presença de fatores agravantes, falta de percepção/atenção a sintomas, ou mesmo diagnóstico equivocado. A má adesão foi apontada em estudo brasileiro como o principal fator contribuinte para a falta de controle em asmáticos graves, estando presente em 68% dos casos não controlados(12). A percepção de sintomas pelo paciente deve ser avaliada e discutida, pois tem efeito na adesão e na implementação de planos de auto-cuidado. Também a técnica de uso de dispositivos inalatórios e a devida utilização de aerocâmaras ou espaçadores devem ser revistas a cada retorno, pois são essenciais para o sucesso terapêutico. (3)

Após a análise de causas da falta do controle, julgando-se adequado proceder ao incremento da terapêutica, deve-se fazê-lo considerando as recomendações no Quadro 3.



Quadro 3: Tratamento de Manutenção baseado no grau de controle (*)

AVALIAÇÃO DO CONTROLE	CONDUTA FARMACOLÓGICA	MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS
Asma controlada	Manter tratamento; Considerar redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses (mínimo 6 meses de controle se asma moderada ou grave), iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos: - se corticosteróide inalatório (CI) associado com agonista beta-2 adrenérgico de longa ação (B2LA), reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado (a); - se CI em dose elevada reduzir para dose média.	Reforçar aspectos de educação em asma. Reavaliar controle em 6 meses, ou em 3 meses se realizada redução de dose ou retirada (b). Monitorizar função pulmonar anualmente (b).
Parcialmente controlada ou não controlada	Excluídos fatores de descompensação potencialmente tratáveis com medidas específicas isoladas (má adesão/ má técnica inalatória, iatrogenia, exposição a fatores desencadeantes, etc.), aumentar medicamentos controladores da seguinte forma: Se CI isolado prévio: considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos (d), ou adicionar B2LA 1-2 vezes/dia; Se CI com B2LA em uso regular, as seguintes opções são recomendadas, podendo ser empregadas de forma isolada ou em associação: - aumento da dose de CI, levando em conta dose máxima diária; - utilizar B2LA também para alívio (f); - corticoterapia oral em dose mínima efetiva.	Revisar adesão, técnica inalatória, e tolerância ao tratamento (c). Identificar e tratar fatores desencadeantes ou agravantes. Antes de cada modificação terapêutica, avaliar qualidade de vida e relação risco-benefício. Excluir outros diagnósticos. Monitorizar função pulmonar (e). Monitorizar efeitos adversos (g). Considerar acompanhamento psicológico e fisioterapia respiratória. Reavaliar controle em 4-6 semanas. Na falta de controle durante 6 meses com terapêutica otimizada: encaminhar para especialista (pneumologista; se sinais e sintomas alérgicos não controlados, considerar também o alergologista).
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação. Considerar como asma não controlada.	Avaliar necessidade de atendimento hospitalar. Manter corticoterapia inalatória sempre que possível. Agendar reavaliação conforme gravidade da exacerbação.

(*) Adaptado de: Global Initiative for Asthma 2008. (1)

(a) Cautela: suspensão do B2LA pode se associar a deterioração e perda do controle. (27)

(b) Espirometria no mínimo anualmente a partir dos 5 anos.

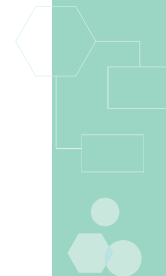
(c) A adaptação do paciente ao dispositivo inalatório também é determinante para a adesão e efetividade terapêutica.

(d) Ver item Casos especiais – Asma em pré-escolares.

(e) Além de espirometria, considerar também medir pico de fluxo expiratório matinal na asma grave.

(f) B2LA para alívio (adultos): não ultrapassar 48 mcg/dia.

(g) Avaliação oftalmológica, da glicemia e para osteoporose em caso de uso de corticoterapia sistêmica prolongada; em crianças: monitorizar o crescimento.



Após cada modificação do esquema na asma parcialmente controlada ou não controlada, o controle obtido deve ser reavaliado em 4-6 semanas, ou a cada 6 meses, na asma controlada. A cada etapa, reavaliar o tipo, as doses, a eficácia, a tolerabilidade e a adesão aos medicamentos prescritos anteriormente.

Uma vez obtido o controle da asma por mais de três meses (ou seis meses, em casos graves), procede-se à redução lenta e gradual de doses e medicamentos (reduzir broncodilatadores, por último a dose de corticoesteróide inalatório - CI), mantendo-se o tratamento mínimo necessário para o controle. Caso se opte por redução de doses/medicamentos o controle da asma deve ser reavaliado no mínimo a cada três meses. (2,27)

Pacientes com falta de controle após seis meses de terapêutica otimizada, ou com comorbidades que repercutem na evolução clínica ou resposta ao tratamento, ou ainda com efeitos adversos que dificultam o seguimento do tratamento conforme preconizado neste Protocolo, devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma.

A seguir serão descritas as características dos medicamentos controladores e de alívio.

A) MEDICAMENTOS CONTROLADORES

Corticosteroides inalatórios (CI)

Os corticosteroides inalatórios (CI) são os mais eficazes anti-inflamatórios para tratar asma crônica sintomática, em adultos e crianças. Várias revisões sistemáticas com meta-análises têm avaliado sua eficácia comparativamente com antileucotrienos na asma crônica em adultos e crianças, e os resultados têm apontado para superioridade dos CI tanto em melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, como na redução de sintomas e de exacerbações. (28-32)

O benefício dos CI na asma é considerado um efeito de classe, e diferenças na potência individual de cada fármaco não necessariamente se traduz em maior eficácia clínica. A curva de dose resposta dos CI na asma apresenta um platô, acima do que incrementos na dose não se refletem em melhora clínica ou funcional. Tal platô não ocorre para efeitos adversos sistêmicos. O índice terapêutico começa a declinar a partir de um limiar de doses equivalente a 400 mcg/dia de budesonida em crianças e 800-1.000 mcg/dia de budesonida ou beclometasona em adultos.(33-35) A deposição pulmonar dos corticosteroides é influenciada pelo dispositivo inalatório utilizado, pela técnica inalatória, pelo tipo de propelente (no caso dos aerossóis) e pelo tipo de corticosteróide. Pacientes com asma grave podem ter menor deposição pulmonar decorrente de obstrução de vias aéreas inferiores. Essa deposição é o principal determinante da biodisponibilidade sistêmica do fármaco, pois a absorção diretamente a partir do tecido pulmonar não sofre metabolismo hepático de primeira passagem.(3,36)

A ciclesonida apresenta maior custo e não demonstrou benefício clinicamente significativo em termos de eficácia e segurança em relação às alternativas anteriormente disponíveis, sendo o principal benefício a redução de efeitos adversos locais. No entanto, não dispensa uso de espaçadores.(33)

Corticosteroides sistêmicos (CS)

Ao contrário dos casos de asma leve, pacientes com asma grave frequentemente necessitam de cursos de corticoterapia sistêmica e, em muitos casos, a adição de corticoesteróide oral se faz necessária para obtenção do melhor estado de controle. Corticosteroides por via oral, usados por curto período, podem também ser efetivos no tratamento de crises de rinite alérgica com intenso bloqueio nasal. Os corticosteroides sistêmicos mais usados são prednisona e prednisolona, os quais apresentam meia-vida intermediária e menor potencial para efeitos adversos.(2,37)

Agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (B2LA)

Salmeterol e formoterol são agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, cujo efeito broncodilatador persiste por até 12 horas. O início de ação do formoterol se dá em menos de 5 minutos, enquanto o salmeterol demora cerca de 20 minutos para agir, de forma que este não é indicado para alívio rápido de sintomas. O salmeterol é o mais seletivo de todos os agonistas beta-2, dado ser o menos potente na estimulação dos receptores beta-1 cardíacos, no entanto ambos são considerados



semelhantes do ponto de vista de segurança no tratamento da asma.(18,38)

O maior volume de evidências em relação ao benefício dos B2LA na asma se origina de estudos avaliando seu desempenho como terapêutica de adição em pacientes ambulatoriais, clinicamente estáveis, sem controle sintomático adequado com a terapêutica anterior (principalmente corticosteróide inalatório em dose baixa a média). (39) Em adultos, a adição de B2LA como segundo medicamento controlador (segunda linha) produz melhora mais rápida na função pulmonar em pacientes com asma moderada não adequadamente controlada com doses baixas ou médias de CI do que duplicar a dose deste.(23,40-44) Já em crianças com asma não controlada com corticoide inalatório em doses baixas, a duplicação da dose do CI deve ser considerada inicialmente, especialmente em menores de 5 anos, faixa etária em que os B2LA são pouco estudados.(17,45-50)

Em adultos, o formoterol mostrou-se efetivo no tratamento de manutenção de asma persistente em esquema de doses fixas mais uso se necessário (alívio de dispneia) em associação com corticoide inalatório. (48,51,52)

Em asmáticos não controlados com corticoesteroide inalatório, a adição de um B2LA mostrou-se mais eficaz do que a adição de inibidor de leucotrieno.(53, 54)

Estudos recentes apontam para maior risco de óbito em utilizadores de B2LA na asma, sendo que agências internacionais de farmacovigilância têm lançado repetidos alertas sobre o risco de aumento de gravidade das crises em pacientes tratados com B2LA, especialmente naqueles sem corticoterapia inalatória associada. Isso reforça a importância da indicação judiciosa do medicamento.(47)

Broncodilatadores anticolinérgicos não são recomendados no tratamento da asma, pois estudos não têm demonstrado superioridade em termos de eficácia e segurança em relação aos agentes já disponíveis.(55)

B) MEDICAMENTOS DE ALÍVIO

Agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação (B2CA)

Os beta-2 adrenérgicos de ação curta são os fármacos de escolha para a reversão de broncoespasmo em crises de asma em adultos e crianças. Quando administrados por aerossol ou nebulização, levam a broncodilatação de início rápido, em 1-5 minutos, e o efeito terapêutico dura de 2-6 horas. O uso de inaladores dosimétricos exige técnica inalatória adequada, que depende de coordenação da respiração com o disparo e prevê período de apnéia de 10 segundos após a inalação. Dificuldades na execução da técnica são muito comuns; no entanto podem ser sobrepujadas em praticamente todos os casos, acoplando-se ao dispositivo uma aerocâmara de grande volume (crianças entre 2-12 anos de 150-250 mL; adolescentes 250-500 mL; adultos 500 – 750 mL;), permitindo inalação em volume corrente, isto é, sem necessitar esforço ventilatório. (2,3,56-58)

8.3 FÁRMACOS

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 mcg e 400 mcg e aerossol ou spray de 50 mcg e 250 mcg
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 mcg
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg
- Formoterol+budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 mcg/400 mcg e de 6 mcg/200 mcg
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/mL
- Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50 mcg
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg
- Prednisolona: solução oral de 1 mg/mL e 3 mg/mL

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A) MEDICAMENTOS CONTROLADORES

Corticosteroides inalatórios (CI)

Faixas de doses por fármaco estão no Quadro 4. Na maioria dos casos, doses baixas a médias em esquema de administração única diária são suficientes para obtenção e manutenção do controle. (1,2,57) No tratamento

inicial da asma persistente leve a moderada, doses médias a altas devem ser empregadas, podendo a budesonida ser administrada em dose única diária na asma leve. No tratamento inicial da asma persistente grave, especialmente se há evidência de intensa responsividade brônquica, recomenda-se o uso de doses médias a altas de corticoesteróide inalatório, sendo em adultos o equivalente ou superior a 800 -1.200 mcg/dia de budesonida e, em menores de 12 anos, a metade disso. Todos devem ser usados ao menos duas vezes ao dia na asma moderada e grave.(59) Estudos avaliando a administração intermitente de CI, isto é, durante exacerbações, mostram menor efeito deletério do CI intermitente no crescimento, entretanto o uso diário regular se associa a maior benefício em desfechos clínicos e funcionais; dessa forma, o uso intermitente de CI na asma persistente não pode ser recomendado de rotina, devendo ser considerada a relação risco-benefício deste esquema.(1,2,60)

Recomenda-se a administração de CI em aerossol dosimétrico com espaçador, a fim de reduzir deposição oral e otimizar a inalação de partículas de tamanho adequado. Em pacientes com obstrução moderada a grave, pode ser útil administrar um broncodilatador de rápido início de ação 5-10 minutos antes de usar o corticoesteróide inalatório. Titulação para a menor dose efetiva deve ser realizada após atingido o estado de controle e obtida estabilização por 3-6 meses. Geralmente, são necessárias quatro semanas de uso contínuo para que se alcance o melhor efeito com determinada dose de corticoesteróide inalatório.

Quadro 4 - Doses Diárias Equipotentes de Glicocorticosteroides Inalatórios(a)

FÁRMACO	DOSE MÍNIMA DIÁRIA (em mcg)	DOSE MÉDIA DIÁRIA (em mcg)	DOSE MÁXIMA DIÁRIA (em mcg) (b)
Beclometasona	200 – 500	Maior de 500 – 1.000	Maior de 1.000 – 2.000
Budesonida (*)	200 – 400	Maior de 400 – 800	Maior de 800 – 1.600

(a) Comparações baseadas em dados de eficácia.

(b) Pacientes considerados para receber altas doses diárias, exceto para períodos curtos, devem ser encaminhados a pneumologista para avaliação de combinações alternativas de controle. Doses máximas estão associadas com o aumento do risco de efeitos adversos sistêmicos quando em uso prolongado.

(*) Em casos de asma leve, pode ser usada em dose única diária.

Adaptado de: Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. (61)

Corticosteroides sistêmicos (CS)

Para tratamento de crises, a dose de prednisona a ser usada em adultos é de 40-60 mg/dia; para crianças recomenda-se 1-2 mg/Kg/dia de prednisolona. Quando indicado para crises, o corticóide deve ser iniciado prontamente, podendo a dose diária ser dividida em duas a três tomadas. Corticosteroides orais, quando em uso prolongado, devem ser tomados preferencialmente pela manhã. Crianças com 40 Kg ou mais seguem a mesma posologia do adulto. (1,56) Não há necessidade de redução escalonada no uso por até 7 dias.

Agonistas beta-2 adrenérgicos de longa ação (B2LA)

O salmeterol está disponível em apresentação isolada em spray e pó inalante. O formoterol está disponível como pó inalante isolado ou em associação à budesonida. A dose padrão de salmeterol para tratamento de manutenção em crianças e adultos é 50 mcg por via inalatória duas vezes ao dia (máximo 100 mcg/dia em crianças e adolescentes, e máximo 200 mcg/dia em adultos). A dose do formoterol é 12 mcg duas vezes ao dia em adultos (máximo 48 mcg/dia) e 6-12 mcg duas vezes ao dia para crianças e adolescentes (máximo 24 mcg). Formoterol tem início de ação semelhante ao de B2CA, e pode ser usado em adultos para alívio de sintomas, na dose de 6-12 mcg por vez, isolado ou em combinação com corticóide inalatório, observando-se a dose máxima diária. Estudos que avaliaram o benefício de esquemas com inalador único (corticosteróide + formoterol) para esquema de manutenção e alívio de sintomas foram realizados em adultos e empregaram esquemas com baixas doses de formoterol (formoterol 4, 5 ou 6 mcg + budesonida 200 mcg por inalação). Nesses estudos geralmente foi usada uma inalação duas vezes ao dia, e uma inalação quando necessário, limitando-se a 8 inalações/dia). O uso frequente (mais de duas vezes/semana) do B2LA para alívio deve chamar a atenção para falta de controle, e nessa situação a possibilidade de doses insuficientes de medicamento controlador fixo

(CI) deve ser considerado. (52,62)

Não se recomenda o tratamento contínuo da asma persistente somente com B2LA, isto é, sem corticoterapia inalatória regular associada.

B) MEDICAMENTOS DE ALÍVIO

Agonistas beta-2 adrenérgicos de curta ação (B2CA): salbutamol e fenoterol

Alívio de broncoespasmo agudo: salbutamol ou fenoterol 100-200 mcg (1-2 jatos), a cada 20min, uma ou duas doses. Prevenção de broncoespasmo no exercício (adultos) ou exposição inevitável a alérgeno: salbutamol ou fenoterol 200 mcg antes da exposição. Em exacerbações de moderadas a graves, recomendam-se 4 jatos (400 mcg; aerossol dosimétrico com aerocâmara) de salbutamol (ou equivalente) a cada 10 minutos, ou 8 jatos a cada 20 minutos, por até 4 horas; após, a cada uma a 4 horas conforme necessário. Alternativamente, nebulização (usar soro fisiológico): com 2,5 mg a 5 mg a cada 20 minutos por 3 doses, então 2,5 a 10 mg a cada uma a 4 horas, conforme evolução. Em crianças, 22,5-30 mcg/kg (até 9 jatos por dose, aerossol com aerocâmara) ou 0,15 mg/Kg (máximo 5 mg) por nebulização, a cada 20 minutos, depois conforme reavaliação clínica. Esquemas de tratamento de crises moderadas a graves devem ser usados sob supervisão médica.(1,2)

Dispositivos inalatórios

Medicamentos inalatórios para o tratamento da asma estão disponíveis no mercado em várias apresentações, incluindo soluções para nebulização (corticosteróides e broncodilatadores de curta ação) e dispositivos dosimétricos. Estes incluem os aerossóis pressurizados e os inaladores de pó seco, e são considerados de escolha no tratamento da asma, dadas as vantagens sobre a nebulização no que se refere ao potencial para efeitos adversos, facilidade de higienização e portabilidade, entre outros. A escolha do inalador deve levar em conta a idade e a adaptação do paciente e também os custos.(3,57,58)

Os aerossóis pressurizados (sprays) são os inaladores dosimétricos mais usados. Contêm na sua formulação um propelente, o HFA, conforme resoluções do Protocolo de Montreal para redução de danos à camada de ozônio. Algumas formulações com HFA (solução) ocasionam aumento da deposição pulmonar do fármaco, sendo necessária a redução de dose na mudança de dispositivo. A utilização de inaladores HFA não descarta a necessidade de espaçadores, especialmente quando são usadas doses médias e altas de corticoesteróides.(36)

Inaladores de pó são acionados pela inspiração. Não são recomendados para crianças menores de 6 anos, nem para casos com sinais de insuficiência ventilatória aguda grave, pois exigem fluxo inspiratório mínimo (geralmente acima de 60 L/min) para disparo do mecanismo e desagregação das partículas do fármaco. Proporcionam semelhante deposição pulmonar em relação aos aerossóis dosimétricos, quando estes são usados com aerocâmara, de forma que uma equivalência de dose 1:1 pode ser utilizada na mudança de dispositivo, preservado o mesmo fármaco.(63)

Se por um lado pode favorecer a adesão, por outro lado a adoção de dispositivo único associando corticosteroide e broncodilatador de longa ação tem a desvantagem de dificultar a titulação de dose de cada componente isoladamente.(52)

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A duração do tratamento da asma é imprevisível. Recomenda-se o ajuste do medicamento preventivo para dose mínima efetiva conforme o estado de controle e os resultados de provas da função pulmonar (para maiores de 5 anos).

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Controle dos sintomas, melhora da qualidade de vida, normalização ou estabilização da função pulmonar, redução do absenteísmo escolar e ao trabalho e redução da utilização de serviços de saúde.

9 MONITORIZAÇÃO

O máximo efeito terapêutico da corticoterapia inalatória ocorre após 4-6 semanas de uso regular. Pacientes com asma devem ser reavaliados a cada 1-6 meses, conforme o estado de controle. A cada retorno do paciente, deve-se avaliar a adesão e a tolerância ao tratamento, a ocorrência de sintomas e a função pulmonar.

Recomenda-se a realização de espirometria a cada ano, para se avaliar a manutenção da função pulmonar; porém, asmáticos graves necessitam de avaliações de função pulmonar mais frequentes, pelo menos semestralmente. O aumento do uso de medicamentos de alívio e a necessidade de cursos repetidos ou contínuos de corticoterapia oral indicam a deterioração do controle da asma, de modo que tais situações devem ser identificadas nas consultas de acompanhamento.

Aspectos de educação sobre a asma e habilidades de auto-cuidado devem ser reforçadas a cada oportunidade. Asmáticos graves e aqueles com dificuldade de controle da doença devem ter acompanhamento por especialista (pneumologista de adultos ou pediátrico).

9.1 EFEITOS ADVERSOS

Corticoesteroides inalatórios

Os efeitos adversos locais da corticoterapia inalatória são relacionados às doses, duração do uso e tipo de dispositivo inalatório. O Quadro 5 apresenta os principais efeitos adversos e as respectivas medidas preventivas.

Quadro 5 - Efeitos Adversos Locais de Corticosteroides Inalatórios

EFEITO ADVERSO	PREVENÇÃO E CUIDADO	OBSERVAÇÕES
Candidíase oral	Usar aerocâmara; lavar a boca.	Placas esbranquiçadas dolorosas.
Rouquidão	Revisar a dose, usar inaladores de pó.	Decorrente de miopatia dos músculos da laringe; dependente de dose; não prevenível por espaçador.
Tosse	Usar aerocâmara; considerar inalador de pó.	Mais freqüente com aerossol dosimétrico (propelente) ou inaladores com excipiente lactose. Avaliar broncoespasmo.
Efeito <i>freon</i>	Usar aerocâmara, inalador de pó.	Relacionado ao propelente.
Irritação na garganta	Usar aerocâmara, considerar dispositivo de pó.	Avaliar possibilidade de candidíase.

O risco de efeitos adversos sistêmicos (supressão do eixo hipófise-supra-renal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne, catarata, hipertensão arterial sistêmica, retardo de crescimento em crianças) aumenta com a dose e o tempo de uso. Os dados disponíveis sugerem que doses menores de 400 mcg/dia, em crianças, e de 800 mcg/dia de budesonida, em adultos, são consideradas seguras ou de pouco risco para supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Em mulheres pós-menopáusicas, especialmente se usadas doses maiores que o equivalente a 800 mcg/dia de budesonida, considerar medidas farmacológicas para prevenção de osteoporose (ver protocolo do Ministério da Saúde). Há evidências que, apesar de redução transitória na velocidade de crescimento, a altura final de crianças asmáticas tratadas por longos períodos com corticoesteróide inalatório não é comprometida.(1,2,37,64

Corticosteroides sistêmicos

Efeitos adversos são proporcionais à dose e ao tempo de uso, e incluem hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, alterações do estado mental, depressão, miopatia, supressão adrenal, osteoporose, estrias, fragilidade capilar, telangectasias, acne, leucocitose, glaucoma, catarata subcapsular, tuberculose e estrengiloidíase sistêmica. Suspensão abrupta após uso prolongado (mais que três semanas) de doses superiores às fisiológicas (cerca de 7,5 mg de prednisolona ou equivalente) pode levar a insuficiência adrenal, caracterizada por fraqueza, hipocalcemia, hipotensão, dor abdominal, e risco de morte. Se indicada corticoterapia oral crônica, avaliar sequelas radiológicas de tuberculose e risco de reativação.(1,2)

Em tratamentos de até três semanas, com doses de até 40 mg/dia (adultos), a suspensão abrupta acarreta baixo risco de insuficiência adrenal, mas pacientes que recebem cursos repetidos de corticosteroides devem ser adequadamente avaliados quanto ao esquema de suspensão. Se a duração

for superior a três semanas, a redução deve ser gradual até dose equivalente a 7,5 mg/dia de prednisolona. A partir daí, a redução de dose deve ser mais lenta a fim de permitir a recuperação da função adrenal. Em situações de doença aguda ou trauma graves, consideradas de risco para o desenvolvimento do quadro, recomenda-se a administração de dose de estresse de corticosteroides. (37,64)

Pacientes com uso crônico devem ser avaliados periodicamente para o risco de osteoporose, conforme protocolo específico, do Ministério da Saúde

Broncodilatadores de curta ação

Os efeitos mais comuns são tremores, cefaleia e taquicardia. Os mais incomuns incluem palpitações, câimbras, irritação na boca e garganta. Um efeito raro é a hipocalcemia. Os muito raros incluem arritmias cardíacas, broncoespasmo paradoxal, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade.(25,37,64)

Broncodilatadores de longa ação

Salmeterol: efeitos adversos comuns (entre 1% a 10% dos casos) são tremores, cefaleia, palpitações, câimbras. Os incomuns são *rash* e taquicardia. São muito raros reações anafiláticas, hiperglicemia, artralgias, arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extra-sístoles, irritação orofaríngea e broncoespasmo paradoxal. Tremor e cefaleia tendem a ser transitórios e melhorar com a continuidade do tratamento. O tremor, assim como a taquicardia, é mais comum com doses superiores a 50 mcg duas vezes ao dia.(2,37,64,65)

Formoterol: efeitos adversos comuns (entre 1% a 10% dos casos) são tremores, cefaleia, palpitações, câimbras. Os incomuns são broncoespasmo, irritação da garganta, taquicardia, edema periférico, tontura, alteração de paladar, distúrbios psiquiátricos. São muito raros reações de hipersensibilidade, náusea, hiperglicemia, artralgias, arritmias cardíacas incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extra-sístoles, hipocalcemia. (2,37,64,66).

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso.

Pacientes com asma parcialmente controlada, não controlada ou exacerbada devem ser consultados por pneumologista e, especialmente nas duas últimas condições, atendidos em serviços especializados em Pneumologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

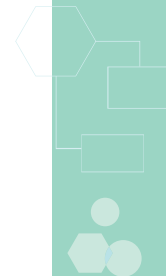
Ressalta-se a importância da monitorização do tratamento destes pacientes pela morbidade associada à doença e necessidade de controle dos efeitos adversos dos medicamentos. Avaliação contínua da adesão e da resposta ao tratamento deve ser realizada por equipe multidisciplinar. A realização de exames conforme indicados no item 5 (Critérios de Inclusão no Protocolo) é fundamental para dispensação dos medicamentos.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J. 2008 Jan;31(1):143-78.
2. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. IV Diretrizes Brasileiras no Manejo da Asma J Bras Pneumol. 2006;32(Suppl 7):S447-S74.
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2012;38(1).
4. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspietz CK, ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. J Pediatr 2006;82(5):341-6.
5. Ministério da Saúde do Brasil. DATASUS [homepage internet]. Ministerio da Saúde - BR.; [10/03/2010]; Available from: www.datasus.gov.br.
6. Jardim JR. Pharmacological economics and asthma treatment. J Bras Pneumol. 2007;33(1):iv-vi.
7. Ponte E, Franco RA, Souza-Machado C, Cruz AA. Impacto de um programa para o controle da asma grave



- na utilização de recursos do Sistema Único de Saúde J Bras Pneumol. 2007;33(1):15-9.
8. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejon E, Comella A, Brugues J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998 Dec;12(6):1322-6.
 9. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2002;28(3).
 10. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2013;68(5):569-79.
 11. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Nov;116(5):970-5.
 12. Araújo ACS, Ferraz E., Borges M.C., Terra Filho J., Vianna E. O. Investigação de fatores relacionados à asma de difícil controle. *J Brasil Pneumol*. 2007;33(5):495-501.
 13. Zheng X, Guan W, Zheng J, Ye P, Liu S, Zhou J, et al. Smoking influences response to inhaled corticosteroids in patients with asthma: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Nov;28(11):1791-8.
 14. Banasiak NC. Childhood asthma practice guideline part three: update of the 2007 National Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The National Asthma Education and Prevention Program. *J Pediatr Health Care*. 2009 Jan-Feb;23(1):59-61.
 15. Fischer GB, Camargos PA. Paediatric asthma management in developing countries. *Paediatr Respir Rev*. 2002 Dec;3(4):285-91.
 16. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006 May 11;354(19):1985-97.
 17. Cates Christopher J, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2012; (10): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010005.pub2/abstract>.
 18. Kemp J, Armstrong L, Wan Y, Alagappan VK, Ohlssen D, Pascoe S. Safety of formoterol in adults and children with asthma: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Jul;107(1):71-8.
 19. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J*. 2005 Apr;25(4):731-50.
 20. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD001005.
 21. Gibson PG, Ram FS, Powell H. Asthma education. *Respir Med*. 2003 Sep;97(9):1036-44.
 22. Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta2-agonist use in asthma: regular vs as needed treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):CD001285.
 23. Adachi M, Kohno Y, Minoguchi K. Step-down and step-up therapy in moderate persistent asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001 Jan-Mar;124(1-3):414-6.
 24. Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respir Res*. 2004;5:17.
 25. Australia. NAC. Asthma Management Handbook 2006: National Asthma Council Australia Ltd. ACN 058 044 634; 2006.
 26. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):59-99.
 27. Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, Cloutier MM, Lazarus SC, Li JT, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med*. 2012 Oct 8;172(18):1365-75.
 28. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD002738.
 29. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [internet].



- [database on the Internet]. John Wiley & Sons, Ltd.; . 2004.
30. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2007-11.
 31. Yang D, Luo H, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Comparison of inhaled corticosteroids and leukotriene receptor antagonists in adolescents and adults with mild to moderate asthma: a meta-analysis. *Clin Respir J*. 2013 Jan;7(1):74-90.
 32. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2010 May;95(5):365-70.
 33. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD007031.
 34. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Clinical dose-response relationship of fluticasone propionate in adults with asthma. *Thorax*. 2004 Jan;59(1):16-20.
 35. Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2053-7.
 36. Toogood JH, White FA, Baskerville JC, Fraher LJ, Jennings B. Comparison of the antiasthmatic, oropharyngeal, and systemic glucocorticoid effects of budesonide administered through a pressurized aerosol plus spacer or the Turbuhaler dry powder inhaler. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb;99(2):186-93.
 37. Fuchs SC, Faccin CS, Fischer GB. Asma. In: Duncan BS, ML., editor. *Medicina Ambulatorial: Condutas de Medicina Ambulatorial Baseadas em Evidências*. 3a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 753-69.
 38. Cates Christopher J, Lasserson Toby J. Regular treatment with formoterol and an inhaled corticosteroid versus regular treatment with salmeterol and an inhaled corticosteroid for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2010; (1): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007694.pub2/abstract>.
 39. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD005307.
 40. Condemi JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999 Apr;82(4):383-9.
 41. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet*. 1994 Jul 23;344(8917):219-24.
 42. Greenstone IR, Ni Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD005533.
 43. Van Noord JA, Schreurs AJ, Mol SJ, Mulder PG. Addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate in patients with mild to moderate asthma. *Thorax*. 1999 Mar;54(3):207-12.
 44. Hartling L, Bond K, Vandermeer B, Seida J, Dryden DM, Rowe BH. Applying the risk of bias tool in a systematic review of combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids for persistent asthma. *PLoS One*. 2011;6(2):e17242.
 45. Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e658-68.
 46. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting beta2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e650-7.
 47. Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med*. Apr;123(4):322-8 e2.
 48. Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2010 Apr;64(5):619-27.
 49. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):CD005533.
 50. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting beta(2)-adrenergic receptor agonists. *Pediatrics*. 2011 Nov;128(5):e1147-54.

51. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jan 15;171(2):129-36.
52. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax*. 2010 Aug;65(8):747-52.
53. Chauhan Bhupendrasinh F, Ben Salah R, Ducharme Francine M. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (10): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009585.pub2/abstract>.
54. Ducharme Francine M, Lasserson Toby J, Cates Christopher J. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2011; (5): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003137.pub4/abstract>.
55. Adams KS, Lowe DK. Tiotropium for adults with inadequately controlled persistent asthma. *Ann Pharmacother*. 2013 Jan;47(1):117-23.
56. National Heart Lung Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA) [Homepage in the internet]. 2008 [25/02/2010]; Available from: <http://www.ginasthma.org>.
57. Treatment of acute exacerbations of asthma in adults [database on the Internet]2009 [cited 10/03/2010].
58. Cates Christopher J, Welsh Emma J, Rowe Brian H. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (9): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000052.pub3/abstract>.
59. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD004109.
60. Chauhan BF, Chartrand C, Ducharme FM. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD009611.
61. Chauhan Bhupendrasinh F, Chartrand C, Ducharme Francine M. Intermittent versus daily inhaled corticosteroids for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (2): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009611.pub3/abstract>.
62. Welsh Emma J, Cates Christopher J. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2010; (9): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008418.pub2/abstract>.
63. Busse WW, Chervinsky P, Condemi J, Lumry WR, Petty TL, Rennard S, et al. Budesonide delivered by Turbuhaler is effective in a dose-dependent fashion when used in the treatment of adult patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1998 Apr;101(4 Pt 1):457-63.
64. Brunton LLL, J.S. And Parker, K.L. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11 ed. New York: MacGraw Hill; 2006.
65. Cates Christopher J, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2013; (3): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006922.pub3/abstract>.
66. Cates Christopher J, Cates Matthew J. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [serial on the Internet]. 2012; (4): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006923.pub3/abstract>.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**BUDESONIDA, FENOTEROL, FORMOTEROL, FORMOTEROL+BUDESONIDA, SALMETEROL**

Eu, _____ (nome do(a) paciente),
 declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos
 adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) **budesonida, fenoterol, formoterol, formoterol +
 budesonida e salmeterol** indicados para o tratamento da **asma**.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes
 melhorias:

- controle dos sintomas;
- melhora da qualidade de vida;
- normalização e/ou estabilização da função pulmonar.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos na gravidez e na amamentação, portanto,
 caso engravide, deve avisar imediatamente ao meu médico;
- os seguintes efeitos adversos podem ocorrer:
- **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, cansaço, alergias de pele, palpitação, taquicardia,
 dor abdominal, vertigem, tontura, ganho de peso. Outros efeitos adversos mais raros incluem
 náuseas, vômitos, coceira, problemas na visão, agitação, depressão, insônia, faringite, sinusite,
 alteração do ciclo menstrual, diarreia ou constipação, febre, dores de cabeça, infecções virais,
 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 e salmeterol:** os efeitos adversos mais comuns incluem ansiedade,
 agitação, insônia, náuseas, vômitos, dores abdominais, prisão de ventre, tonturas, dores de
 cabeça, diminuição dos níveis de potássio no sangue, tremores, palpitações, tosse, respiração
 curta, alergias de pele, alteração do paladar, secura da boca, dor muscular, reações alérgicas de
 pele. Também podem ocorrer problemas no coração, aumento ou diminuição intensa 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.

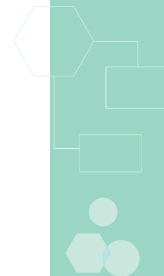
Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente pode(m) ser utilizado(s) por mim, comprometendo-
 me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que
 continuarei sendo assistido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não

O meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- () budesonida
- () fenoterol
- () formoterol
- () formoterol+budesonida
- () salmeterol



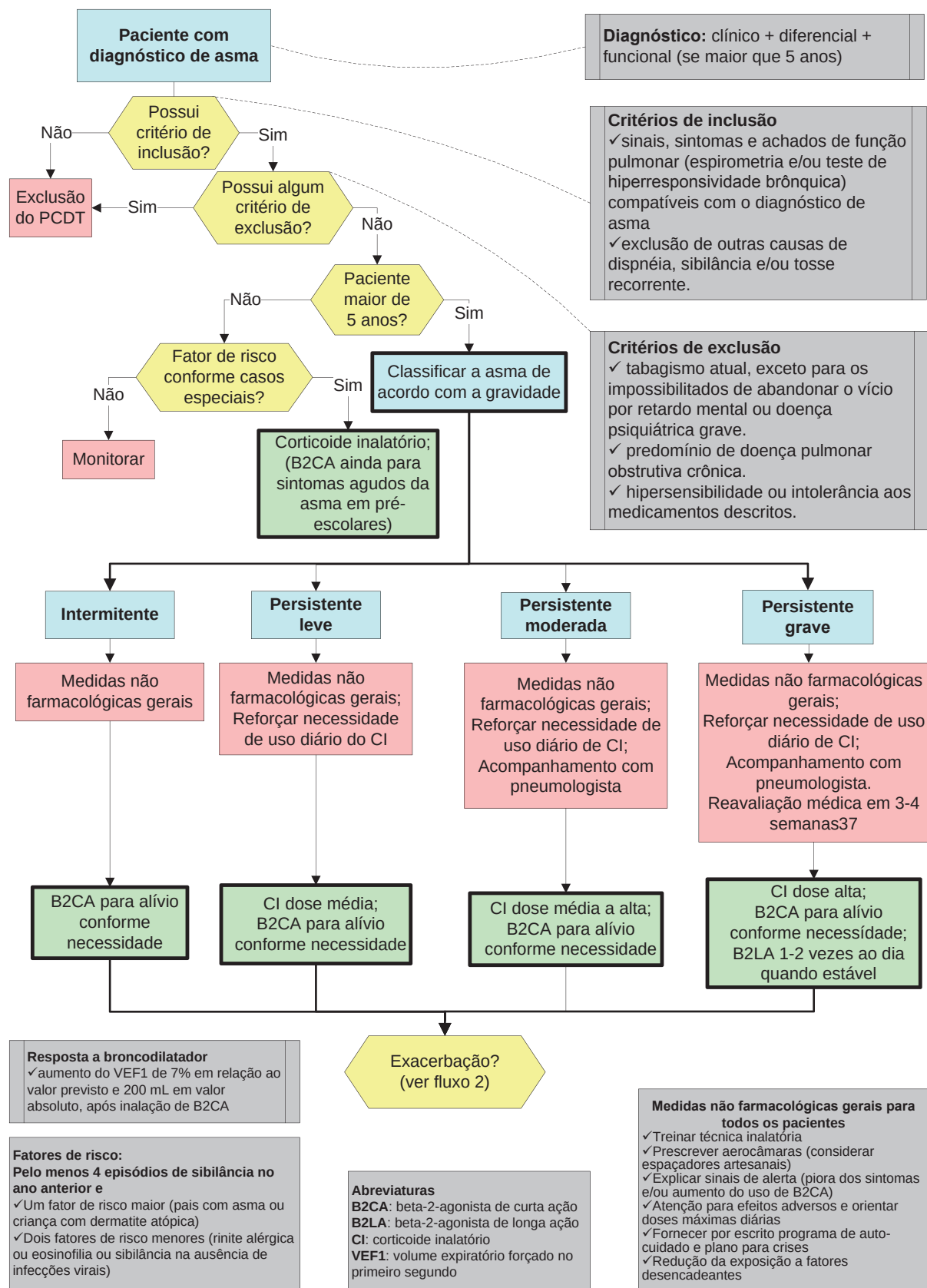
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

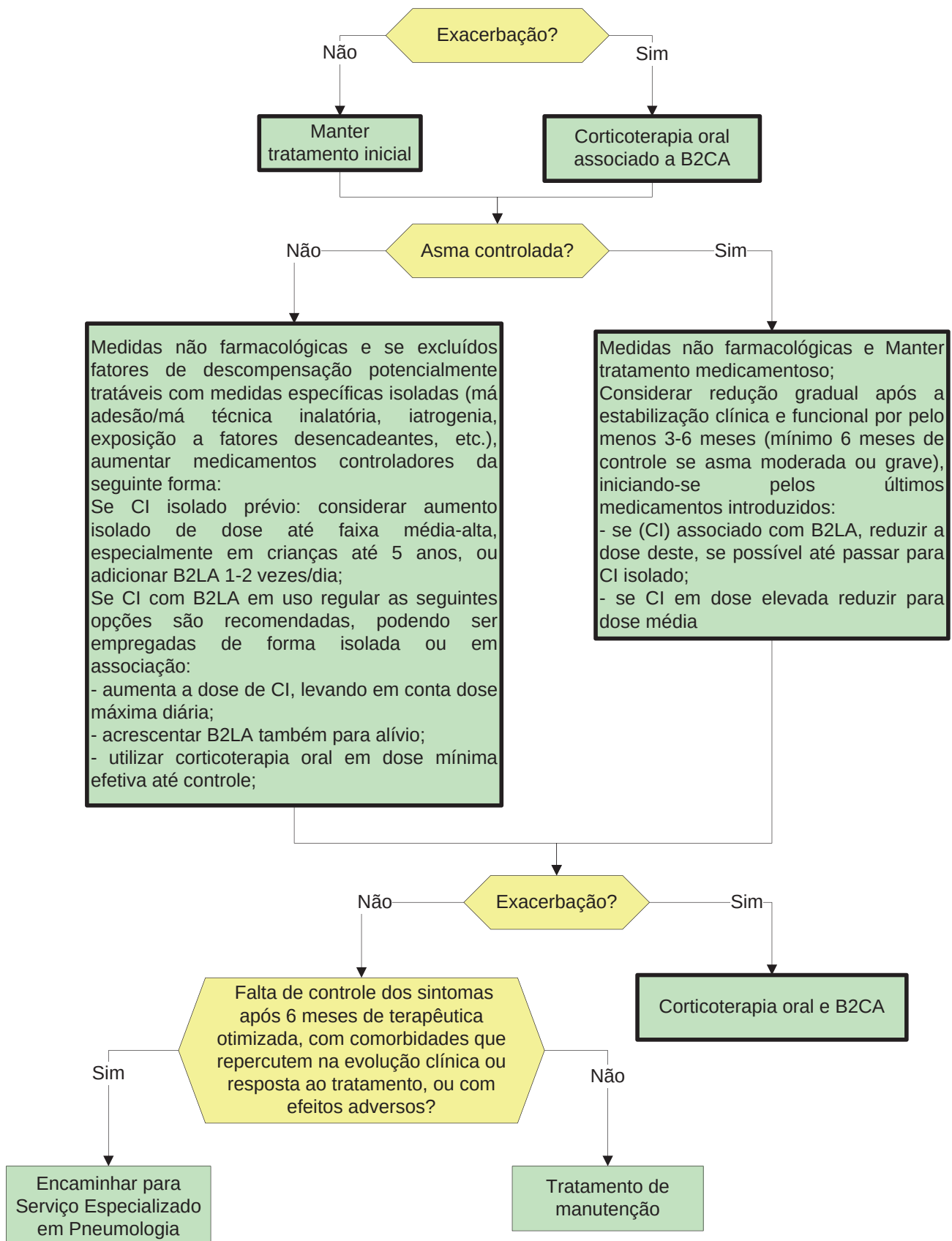
Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.



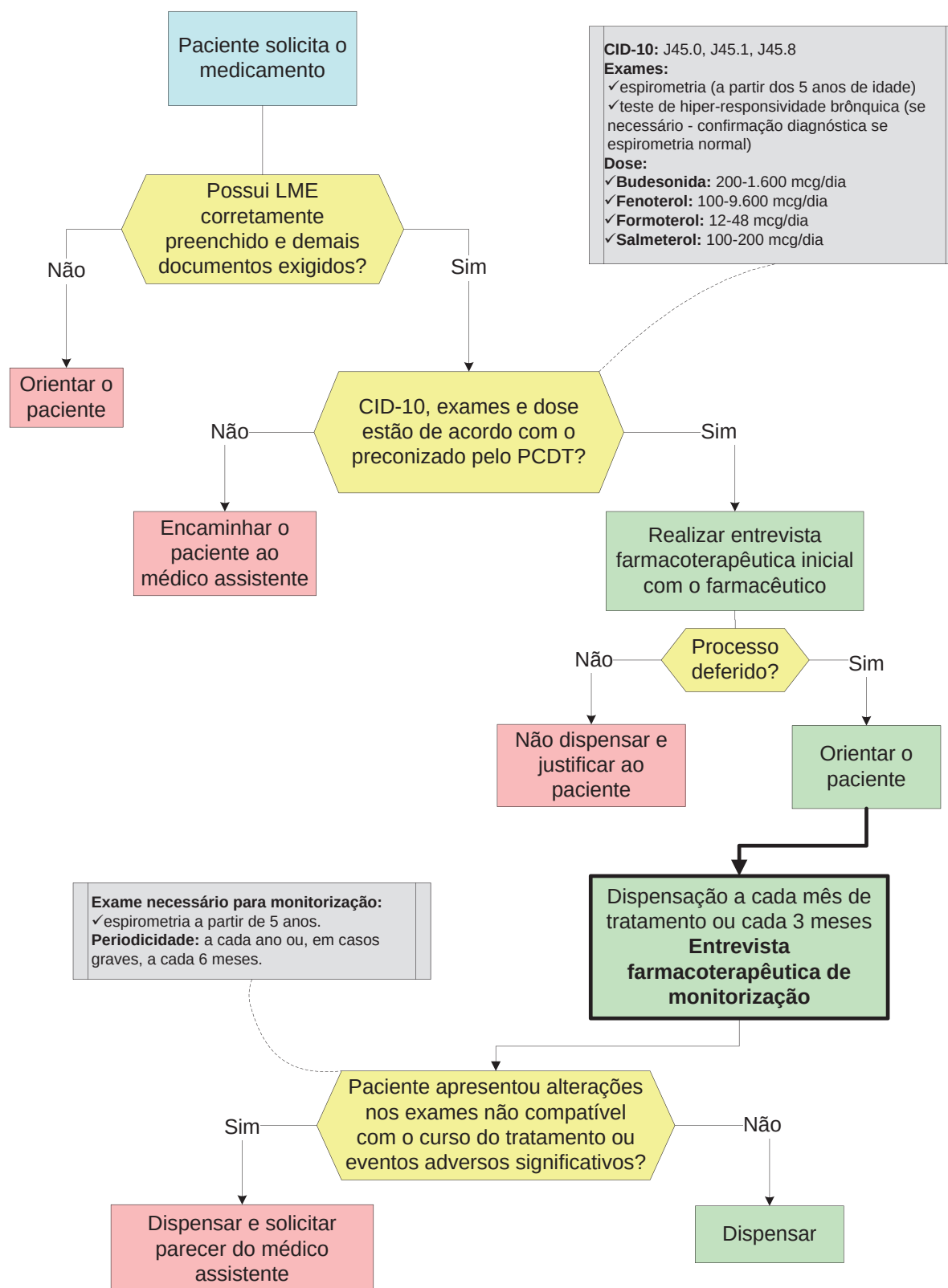
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ASMA



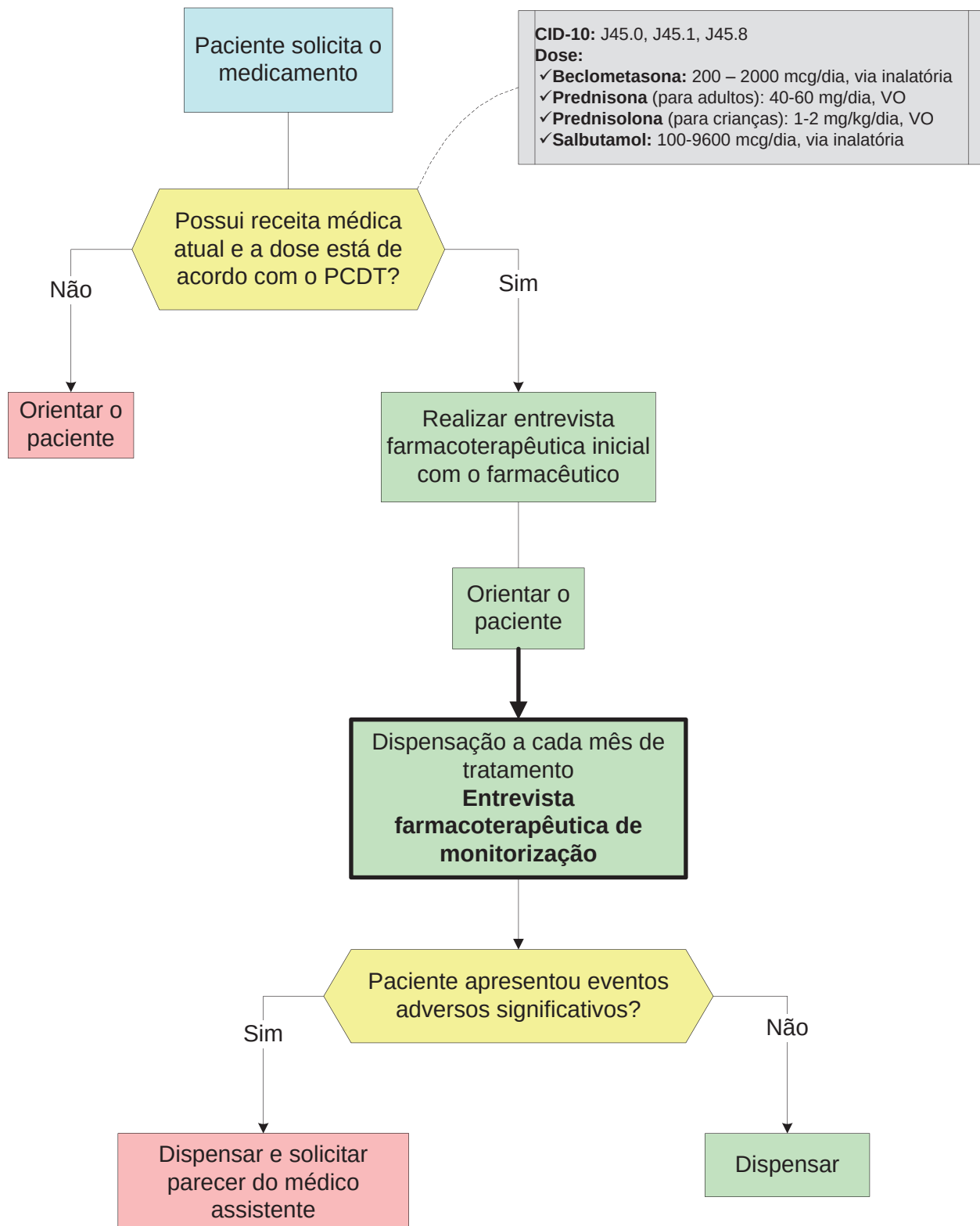
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ASMA - CONTINUAÇÃO



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE BUDESONIDA, FENOTEROL, FORMOTEROL, FORMOTEROL+BUDESONIDA E SALMETEROL ASMA



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE BECLOMETASONA, PREDNISONA,
PREDNISOLONA E SALBUTAMOL.**
ASMA



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

ASMA

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 É fumante?

☐ não

☐ sim → critério de exclusão. Exceto para os impossibilitados de abandonar o vício por retardo mental ou doença psiquiátrica grave.

2.3 Tem história familiar de asma?

☐ não

☐ sim → qual o grau de parentesco? _____

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

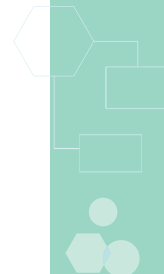
2.5 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Espirometria

	Inicial	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano
Data prevista					
Data					
Pico de fluxo expiratório (PFE) ou					
Volume expiratório forçado (VEF1)					

3.1 Espirometria foi realizada (a cada ano ou em asmáticos graves pelo menos semestralmente)?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Passar para a pergunta 3.2

3.2 Houve alteração significativa à espirometria?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para reavaliação do tratamento

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos Adversos- Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**ASMA**
☐ BECLOMETASONA ☐ BUDESONIDA ☐ FENOTEROL ☐ FORMOTEROL

☐ FORMOTEROL+BUDESONIDA ☐ SALMETEROL ☐ SALBUTAMOL ☐ PREDNISONA ☐ PREDNISOLONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença inflamatória crônica das vias aéreas que leva a crises de falta de ar, devido ao inchaço da mucosa brônquica, excesso de produção de muco e a contração da musculatura lisa das vias aéreas.
- Outros sintomas incluem tosse, dor e chiado no peito e dificuldade para respirar. Podem piorar à noite, ao acordar, durante o exercício, infecção respiratória, exposição a substâncias irritantes (como poeira ou cheiros fortes), mudanças climáticas, estresse, ciclo menstrual e até mesmo risos e choro intensos.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos aliviam os sintomas e melhoram a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

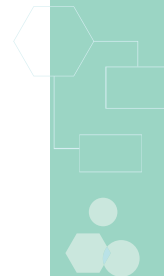
- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Observe a apresentação e a dosagem do medicamento que você retirou no SUS. Algumas vezes podem vir 2 substâncias associadas no mesmo medicamento.
- Leia atentamente as instruções do dispositivo que você usará. Peça orientações ao médico ou farmacêutico quanto ao modo de usar. 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.
- Se você estiver fazendo uso de corticóides inalatórios, recomenda-se que, 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.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como irritação na garganta, infecções na boca, náuseas, vômitos, aumento da frequência dos batimentos do coração, coceiras, dificuldade para dormir.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.



6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- 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.
- Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.
- A realização da espirometria garante uma correta avaliação sobre a evolução da doença. Em alguns casos, pode ser necessário alterar a dose, o medicamento ou suspendê-lo.

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

9 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.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

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



DIABETE INSÍPIDO

Portaria SAS/MS nº 1.299, de 21 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Como fontes de busca de artigos foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase e livros-texto de Medicina, sem restrição a data e a línguas.

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 20/03/2010), utilizando-se as expressões “Diabetes Insipidus”[Mesh] restringindo-se para artigos em humanos com os filtros “Practice Guideline”[ptyp], “Guideline”[ptyp], “Clinical Trial”[ptyp], “Meta-Analysis”[ptyp] e “Randomized Controlled Trial”[ptyp], foram obtidos 92 artigos.

Na base de dados Embase (acesso em 20/03/2010), utilizando-se a expressão ‘diabetes insipidus’/exp e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram obtidos 78 artigos.

A busca em livros-texto baseou-se no livro UpToDate, versão 17.3, disponível no site www.uptodateonline.com, consultado em 10/03/2010.

Todos os artigos foram revisados, e os identificados como revisões, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração deste Protocolo.

Em 08/09/2013 foi realizada atualização da busca. Na base de dados Medline/Pubmed utilizando-se as expressões “Diabetes Insipidus”[Mesh] restringindo-se para artigos em humanos com os filtros “Practice Guideline”[ptyp], “Guideline”[ptyp], “Clinical Trial”[ptyp], “Meta-Analysis”[ptyp] e “Randomized Controlled Trial”[ptyp], foram obtidos 7 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se a expressão ‘diabetes insipidus’/exp e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram obtidos 42 estudos.

Não foram localizadas revisões sistemáticas elaboradas pelo grupo Cochrane.

Os artigos localizados foram revisados, sendo excluídos estudos de baixa qualidade metodológica, que avaliavam tratamentos experimentais ou não aprovados no Brasil, ou com resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação. A atualização da busca não resultou na inclusão de estudos.

2 INTRODUÇÃO

O diabetes insípido é uma síndrome caracterizada pela incapacidade de concentração do filtrado urinário, com consequente desenvolvimento de urina hipotônica e aumento de volume urinário(1). Pode ocorrer por deficiência do hormônio antidiurético (ADH)(2) ou por resistência à sua ação nos túbulos renais(3). Quando há deficiência na síntese do ADH, o diabetes insípido é chamado central, neuro-hipofisário ou neurogênico; quando há resistência à sua ação nos túbulos renais, é dito renal ou nefrogênico.

O diagnóstico diferencial de diabetes insípido inclui polidipsia primária (polidipsia psicogênica) e causas de diurese osmótica (4). Na polidipsia primária, o distúrbio inicial é o aumento da ingestão de água, manifestando-se principalmente em pacientes com transtornos psiquiátricos e mais raramente em pacientes com lesões hipotalâmicas que afetam o centro de controle da sede. O diagnóstico de diurese osmótica ocorre por aumento da filtração de um soluto osmoticamente ativo e consequente aumento do volume urinário. A mais comum, dentre as causas de diurese osmótica, é o diabetes melito, com o aumento da diurese devido à ação osmótica da glicose na urina.

Consultores: José Miguel Dora, Rossana Corbo Ramalho de Mello, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

É importante a diferenciação entre os tipos de diabetes insípido. Os tratamentos para o diabetes insípido central e para o renal são distintos. O diabetes insípido central, associado à redução na secreção de ADH, é mais frequentemente idiopático, ou associado a trauma, cirurgia, tumores da região hipotalâmica ou a encefalopatia hipóxica/isquêmica(2). Já o diabetes insípido renal, associado a diferentes graus de resistência à ação do ADH, ocorre nas formas hereditárias, induzido por fármacos (por exemplo, lítio) ou secundário à hipercalcemia(3).

O diabetes insípido gestacional, por expressão de vasopressinas (enzimas que degradam o ADH) pela placenta, é uma forma rara e transitória da doença, que se manifesta mais comumente no terceiro trimestre da gestação e apresenta resolução do quadro alguns dias após o parto(5, 6).

O prognóstico dos pacientes com diabetes insípido depende da etiologia, das comorbidades associadas e da instituição de tratamento adequado(7, 8). O tratamento com desmopressina, um análogo do ADH, foi descrito em 1972(9) e, é desde então, o padrão para os casos de diabetes insípido central e gestacional. O diabetes insípido renal não será abordado neste Protocolo por tratar-se de doença decorrente da resistência renal à ação do ADH.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Em 2008 e 2009, foram registrados, no SUS, respectivamente, 63.863 e 73.768 procedimentos relacionados com o código de diabetes insípido, totalizando 137.631, dos quais 99,9% no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA-SUS). De 2010 a 2012, esses números foram progressivos (respectivamente, 80.074, 86.368 e 90.119), alcançando 256.561 procedimentos, nesse triênio, com a manutenção deste mesmo percentual no SIA-SUS.

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

- E23.2 Diabetes insípido

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

A primeira manifestação do diabetes insípido costuma ser noctúria pela perda de capacidade de concentração da urina no período da noite. A apresentação clínica ocorre com poliúria (volume urinário em 24 horas acima de 3 L [acima de 40 mL/kg] em adolescentes e adultos e acima de 2 L/m² de superfície corporal [acima de 100 mL/kg] em crianças)(2) e consequente aumento da ingestão de água (polidipsia). A velocidade de instalação dos sintomas é importante, visto que, na maioria dos pacientes com diabetes insípido renal hereditário, a manifestação se verifica já na primeira semana de vida. Nos casos de diabetes insípido central hereditário, a manifestação pode ocorrer na infância após o primeiro ano de vida ou na adolescência.

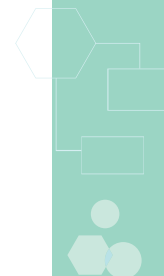
Em adultos, o início dos sintomas costuma se dar de forma súbita nos casos de diabetes insípido central e de forma insidiosa nos casos de diabetes insípido renal. O aumento do volume urinário, que pode chegar a 18 litros em 24 horas, é compensado com o aumento da ingestão hídrica. Em pacientes sem acesso livre à água (por exemplo, sedados), com alteração hipotalâmica no centro da sede (por exemplo, lesões hipotalâmicas) e naqueles com grande volume urinário, pode haver distúrbios hidroeletrólíticos graves(7).

4.2 LABORATORIAL

Em paciente com poliúria, a concentração de sódio plasmático acima de 142 mEq/L sugere o diagnóstico de diabetes insípido, ao contrário da concentração abaixo de 137 mEq/L(10). Sódio plasmático entre 137-142 mEq/L pode observado tanto em pacientes com diabetes insípido como nos com polidipsia primária.

No diagnóstico diferencial entre diabetes insípido e polidipsia primária, pode ser necessário solicitar teste de restrição hídrica(10). Para sua realização, pelo risco de desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos graves, sugere-se internação hospitalar. O objetivo do teste é elevar a osmolalidade plasmática acima de 295 mOsmol/kg ou o sódio plasmático acima de 147 mEq/L e avaliar a resposta à administração de desmopressina(10). Em pacientes com osmolalidade plasmática acima de 295 mOsmol/kg ou sódio plasmático acima de 147 mEq/L, pode-se prescindir do teste de restrição hídrica, avaliando-se apenas a osmolalidade urinária e a resposta à administração desmopressina(10), que é o que diferencia diabetes insípido renal dos outros tipos de diabetes insípido (central e gestacional).

Principalmente para paciente com volume urinário acima de 10 L/24 horas, sugere-se que o teste de



restrição hídrica inicie pela manhã, com suspensão da ingestão de líquidos, pesagem do paciente, esvaziamento vesical completo, avaliação da osmolalidade urinária e da osmolalidade e do sódio plasmáticos no início do teste (tempo zero). Pesagem do paciente e avaliação de volume e osmolalidade urinárias devem ser realizadas a cada hora, e de osmolalidade e sódio plasmáticos, a cada 2 horas. Com a pesagem do paciente, verifica-se a adesão à restrição hídrica. Se o paciente apresentar perda de peso acima de 3%, a osmolalidade e o sódio plasmáticos devem ser avaliados, mesmo que o período de 2 horas da avaliação anterior não tenha transcorrido.

Abaixo, propõe-se um modelo para a anotação dos parâmetros avaliados durante a realização do teste de restrição hídrica.

PARÂMETROS PARA O TESTE DE RESTRIÇÃO HÍDRICA

HORA	PESO DO PACIENTE	VOLUME (U)	OSM (U)	OSM (P)	NA (P)
0					
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

Volume (U) = volume urinário; Osm (U) = osmolalidade urinária; Osm (P) = osmolalidade plasmática; Na (P) = sódio plasmático; Casela hachurada = não é necessário medir.

A osmolalidade urinária, a osmolalidade plasmática e o sódio plasmático podem ser critérios indicativos de encerramento do teste. O teste é finalizado quando o paciente apresentar um dos seguintes critérios:

- osmolalidade urinária acima de 600 mOsm/kg,
- osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg, ou
- sódio plasmático acima de 147 mEq/L.

O tempo máximo de duração do teste é de 6 horas para crianças com menos de 6 meses, de 8 horas para crianças entre 6 meses e 2 anos e de 12 horas para crianças com mais de 2 anos. Para adolescentes e adultos, não há limite máximo de tempo.

Valores de osmolalidade urinária acima de 600 mOsm/kg indicam adequada produção e ação do ADH e afastam o diagnóstico de diabete insípido(10).

Quando o teste for encerrado por osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg ou sódio plasmático acima de 147 mEq/L, deve-se prosseguir a avaliação para estabelecer o diagnóstico diferencial entre diabete insípido central e renal, com manutenção da restrição hídrica e administração de desmopressina(10). Para verificação da variação na osmolaridade urinária, é importante que seja realizado esvaziamento vesical completo no momento da administração da desmopressina.

Após a administração da desmopressina na dose de 10 mcg por via nasal ou 4 mcg por via subcutânea em adolescentes e adultos e 5-10 mcg por via nasal ou 1 mcg por via subcutânea em crianças, o teste prossegue com monitorização de osmolalidade e volume urinários de 30 em 30 minutos



nas 2 horas subsequentes. Transcorridas 2 horas da administração da desmopressina, o teste é encerrado, sendo permitido ao paciente ingerir líquidos livremente.

A seguir, propõe-se um modelo para a anotação dos parâmetros avaliados após a administração de desmopressina no teste de restrição hídrica.

PARÂMETROS AVALIADOS PARA O TESTE DE RESTRIÇÃO HÍDRICA

MINUTOS	PESO DO PACIENTE	VOLUME (U)	OSM (U)
0			
30			
60			
90			
120			

Volume (U) = volume urinário; Osm (U) = osmolalidade urinária; Casela hachurada = não é necessário medir.

Em relação à osmolalidade urinária, a resposta à administração de desmopressina costuma ser de aumento de:

- 100% nos pacientes com diabetes insípido central completo(3,10);
- 15%-50% nos pacientes com diabetes insípido central parcial(3,10,11);
- 10%-45% nos pacientes com diabetes insípido renal parcial(3,10);
- menos de 10% nos pacientes com diabetes insípido renal completo(3,10).

4.3 EXAMES DE IMAGEM

Todos os pacientes com diagnóstico de diabetes insípido central devem submeter-se a exame de imagem da região hipotalâmico-hipofisária, para investigação etiológica e para afastar a presença de tumor(2).

Nos casos em que a tomografia computadorizada mostrar lesão, o exame de ressonância magnética ficará reservado para quando houver dúvida diagnóstica ou necessidade de melhor resolução de imagem para intervenção cirúrgica.

Em paciente sem lesão neoplásica à tomografia computadorizada de hipotálamo/ hipófise, mas com diagnóstico de diabetes insípido central, deve-se proceder ao exame de ressonância magnética para excluir tumor de base de crânio.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

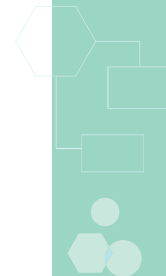
Independentemente da presença ou não de tumor, o tratamento do diabetes insípido está indicado.

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que tenham diagnóstico de diabetes insípido central baseado nos dois critérios abaixo:

- poliúria (volume urinário em 24 horas acima de 3 L [acima de 40 mL/kg] em adultos e adolescentes e acima de 2 L/m² de superfície corporal [acima de 100 mL/kg] em crianças); e
- resposta à administração de desmopressina na vigência de osmolalidade plasmática acima de 295 mOsm/kg ou sódio plasmático acima de 147 mEq/L com aumento na osmolalidade urinária acima 15% e osmolaridade urinária acima de 600 mOsm/kg.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou intolerância a desmopressina.



7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes com diabete insípido gestacional que atendam aos critérios de inclusão deverão receber tratamento ao longo da gestação até a normalização do quadro, conforme especificado no item 9 Monitorização, e ser monitorizadas após o parto para identificar-se a necessidade de manutenção do uso de desmopressina.

Pacientes pós-ressecção hipofisária por tumor serão tratados se apresentarem os critérios de inclusão anteriormente referidos.

8 TRATAMENTO

A desmopressina é um análogo sintético do ADH com maior tempo de ação, maior potência antiurética e menor efeito pressórico quando comparado ao ADH. O tratamento do diabete insípido com desmopressina tem embasamento em séries de casos. O primeiro relato de seu uso no tratamento de diabete insípido central envolveu uma série de 10 pacientes com a condição(9). Nesse estudo, que utilizou como controles os dados históricos dos 10 pacientes no período em que usavam o ADH como tratamento, a desmopressina mostrou-se segura e apresentou vantagens em relação ao ADH, principalmente quanto ao número de aplicações do medicamento (6-10 doses/dia com ADH e 1-3 doses/dia com desmopressina) e aos efeitos adversos (comuns com ADH e não detectados com desmopressina)(9). Pela inequívoca demonstração de tratar-se de um fármaco com perfil de segurança e efetividade favoráveis, a desmopressina no tratamento do diabete insípido central foi amplamente adotada, não existindo ensaios clínicos randomizados comparando ADH e desmopressina no tratamento da condição. Desmopressina, que é um peptídeo resistente à ação das vasopressinas placentárias, é também o tratamento de escolha no diabete insípido gestacional(5,6), com dados de segurança favoráveis tanto para a gestante como para o feto(12)

8.1 FÁRMACO

- Desmopressina: 0,1 mg/mL (100 mcg /mL) com aplicação nasal (frasco de 2,5 mL em solução ou spray)

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Há duas apresentações de aplicação nasal de desmopressina disponíveis, com algumas particularidades quanto à sua administração. A solução nasal é aplicada através de túbulo plástico, que deve ser preenchido com a dose a ser utilizada, por capilaridade (encostando uma ponta do túbulo na solução contida no frasco). Após assegurar-se de que a dose está correta, uma das extremidades do túbulo é colocada na cavidade nasal, e outra, na boca do paciente. Através da extremidade colocada na boca, o medicamento é soprado para a cavidade nasal, onde é absorvido. Já a aplicação por spray nasal é realizada através de jato nasal com dose fixa de 10 mcg /jato.

O uso do spray nasal é mais simples, porém não permite a flexibilidade das doses que a solução nasal possibilita. O spray nasal fornece doses fixas múltiplas de 10 mcg (por exemplo, 10, 20, 30 mcg). Já a solução nasal possibilita a aplicação de doses múltiplas de 5 mcg (por exemplo, 5, 10, 15, 20 mcg), o que pode ser mais adequado para alguns pacientes, principalmente para os pediátricos.

A dose inicial de desmopressina recomendada é de 10 mcg em adultos e adolescentes e de 5 mcg em crianças. Sugere-se que a dose inicial seja administrada à noite e que o incremento gradual no número de aplicações e na dose seja feito de forma individualizada, de acordo com a resposta do paciente.

Existem graus muito variáveis de deficiência do ADH, o que repercute na variabilidade da dose de manutenção da desmopressina, conforme a seguir:

- desmopressina solução nasal: 5-20 mcg, 1 a 3 vezes ao dia;
- desmopressina spray nasal: 10-20 mcg, 1 a 3 vezes ao dia.



8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento do diabetes insípido central deve ser mantido por toda a vida, visto que a supressão de desmopressina pode causar risco ao paciente.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento do diabetes insípido central com desmopressina ocasiona melhora dos sintomas e da qualidade de vida e evita complicações decorrentes de distúrbios eletrolíticos em pacientes com deficiências graves do ADH(9).

8.5 EFEITOS ADVERSOS

O tratamento com desmopressina pode ocasionar retenção hídrica e consequentes hiponatremia e ganho de peso, o que, em casos mais graves, pode resultar em convulsões. Dores de cabeça, náuseas e hipotensão transitória são efeitos adversos que ocorrem com menor frequência.

9 MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento do tratamento do diabetes insípido central deve basear-se em critérios clínicos e laboratoriais. Clinicamente, é importante avaliar o controle da noctúria e do volume urinário ao longo do dia, tendo como parâmetro a satisfação do paciente no controle desses sintomas. Laboratorialmente, deve-se realizar o controle do sódio plasmático com o objetivo de mantê-lo entre 137 e 145 mEq/L. Sugere-se que o início do tratamento e a definição da posologia da desmopressina sejam feitos com o paciente internado, com controle de volume de diurese e natremia diários, pelo risco de desenvolvimento de hiper/hiponatremia nesse período. Após estabilização do volume urinário e do sódio plasmático, o acompanhamento ambulatorial deve ser realizado, com avaliação clínica e sódio plasmático em intervalos de até 3 meses.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Majzoub JA, Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2006;4 Suppl 1:60-5.
2. Jane JA, Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabetes insipidus. *Pituitary.* 2006;9(4):327-9.
3. Sands JM, Bichet DG, Physicians ACo, Society AP. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):186-94.
4. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1820-32.
5. Kalelioglu I, Kubat Uzum A, Yildirim A, Ozkan T, Gungor F, Has R. Transient gestational diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and management of delivery. *Pituitary.* 2007;10(1):87-93.
6. Brewster UC, Hayslett JP. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 2):1173-6.
7. Mavrikakis AN, Tritos NA. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):851-9.
8. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004;2 Suppl 1:115-23.
9. Andersson KE, Arner B. Effects of DDAVP, a synthetic analogue of vasopressin, in patients with cranial diabetes insipidus. *Acta Med Scand.* 1972;192(1-2):21-7.

10. Bichet D. Diagnosis of polyuria and diabete insipidus. In: Post T, editor. UpToDate v1732009.
11. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann Intern Med. 1970;73(5):721-9.
12. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. Obstet Gynecol Surv. 1998;53(7):450-5.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE DESMOPRESSINA

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

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

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

- melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes;
- diminuição das complicações das doenças mais graves.

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

- estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há pesquisas em humanos;
- efeitos adversos: dor de cabeça, cansaço, náusea, dor no estômago, dor e sangramento nasal, dor de garganta, queda da pressão com aumento dos batimentos cardíacos, vermelhidão da face, reações alérgicas;
- a segurança para o uso da desmopressina durante a amamentação ainda não foi estabelecida; em séries de casos, tem sido utilizada durante a amamentação sem registro de problemas para a mãe ou criança;
- a ingestão de líquidos deverá ser controlada de acordo com as orientações do médico para evitar intoxicação por excesso de líquidos e hiponatremia (diminuição do sódio);
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

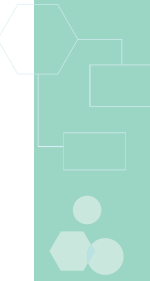
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não

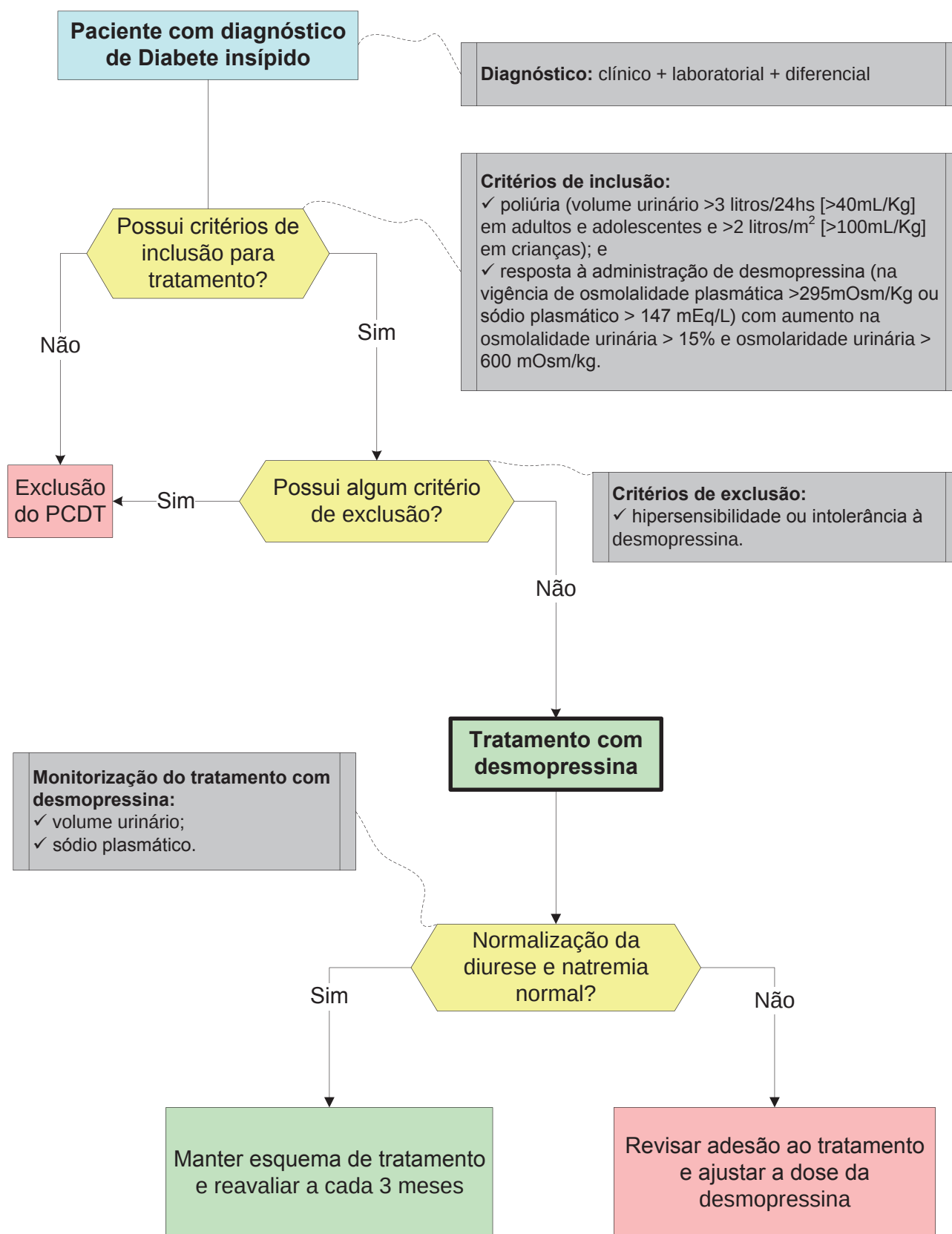
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico			
Data: _____			

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

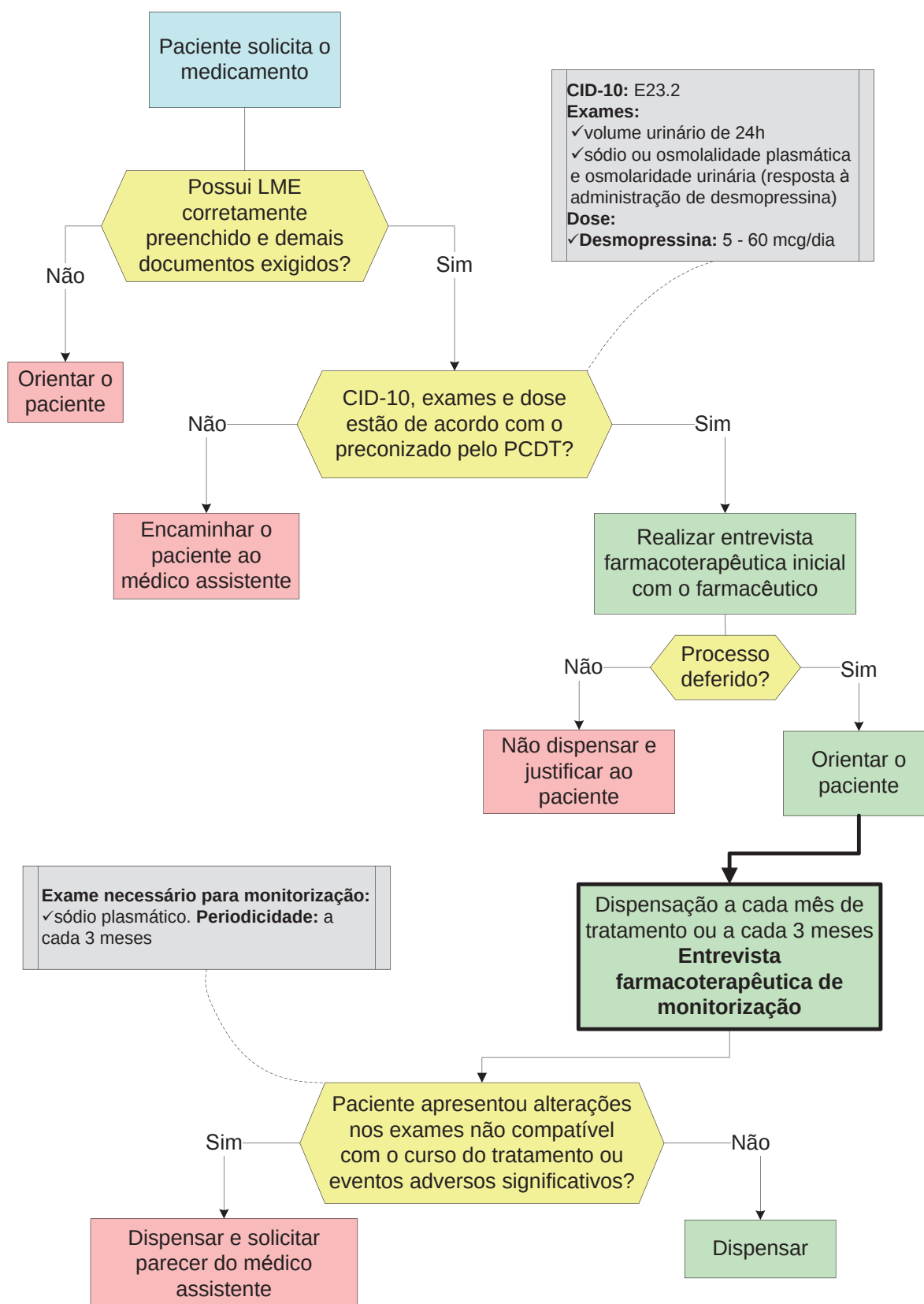


FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

DIABETE INSÍPIDO



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE DESMOPRESSINA DIABETE INSÍPIDO



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
DIABETE INSÍPIDO
1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade do diagnóstico? _____

2.2 Qual a causa do diabetes insípido central?

☐ idiopática☐ trauma☐ cirurgia☐ tumores na região hipotalâmica☐ encefalopatia hipóxica/isquêmica

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

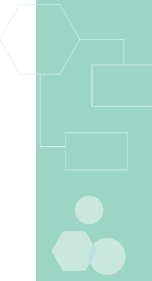
☐ não☐ sim → Quais? _____2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia; Via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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

Exame	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data prevista					
Data					
Sódio plasmático					



3.1 Sódio plasmático fora da faixa preconizada como alvo terapêutico (137-145 mEq/l)?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para reavaliação do tratamento

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

DIABETE INSÍPIDO

DESMOPRESSINA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É uma doença ocasionada pela deficiência do hormônio antidiurético (vasopressina) ou pela insensibilidade dos rins a este hormônio, causando sede excessiva e eliminação de grandes quantidades de urina, mesmo quando a ingestão de líquidos é reduzida.
- O hormônio antidiurético controla o modo como os rins removem, filtram e reabsorvem fluidos dentro da corrente sanguínea. Quando ocorre a falta desse hormônio (ou quando os rins não podem responder a este) os fluidos passam pelos rins e se perdem por meio da urina.

2 MEDICAMENTO

- O medicamento melhora os sintomas e a qualidade de vida, evitando complicações da doença.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Conserve o medicamento na embalagem original, bem fechado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- Guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Leia atentamente as instruções do dispositivo que você usará. O medicamento pode ser apresentar nas formas de spray ou solução, ambas a serem utilizadas pela via nasal.
- Peça orientações ao médico ou farmacêutico quanto ao modo de usar. A correta utilização do medicamento é importante para o sucesso do tratamento.
- Em caso de esquecimento de uma dose, use a próxima dose assim que possível.
- Siga a orientação preconizada para seu tratamento, respeitando as doses, os horários e a duração do tratamento.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dores de cabeça, náuseas, tontura ao levantar-se, inchaço e ganho de peso.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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



7 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 interromper o tratamento.

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

9 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.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

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



DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE

Portaria SAS/MS nº 200, de 25 de fevereiro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram efetuadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane em 17/09/2012.

Para restringir o universo de estudos, foram selecionadas para as estatinas apenas metanálises publicadas a partir de 2002 (data da primeira edição deste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) nos periódicos mais importantes (*Core Clinical Journals*), que incluíssem mortalidade como desfecho. Para os fibratos, o ácido nicotínico e o ezetimiba foram consideradas metanálises publicadas nos periódicos mais importantes. Também foram avaliados ensaios clínicos randomizados (ECR) que, por terem sido publicados posteriormente às revisões sistemáticas, não fizeram parte delas. Como na primeira edição deste Protocolo não havia artigos sobre o ácido nicotínico, não foi utilizada restrição da data.

Os termos adotados para busca foram selecionados por meio de pesquisa dos termos MeSH relacionados, porém a pesquisa não se restringiu a campos MeSH. Os termos empregados e os limites de busca são apresentados abaixo para cada medicamento.

Para dislipidemia e estatinas, foi realizada busca na base de dados Medline/ Pubmed com os termos (*Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia*) AND (*antilipemic agents OR anticholesteremic agents OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors" OR lovastatin OR simvastatin OR pravastatin OR atorvastatin OR rosuvastatin OR Fluvastatin*), resultando em 17.001 artigos, sendo 2.414 ECRs e 151 metanálises. Busca usando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados após 2002, em *Core Clinical Journals*, resultou em 1.318 artigos, sendo 294 ECRs e 30 metanálises.

Para dislipidemia e fibratos, foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com os termos (*Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia*) AND (*clofibrate OR bezafibrate OR gemfibrozil OR procetofen OR fenofibrate OR clofibric acid OR etofibrate OR ciprofibrate*), resultando em 3.337 artigos, sendo 510 ECRs e 17 metanálises. Busca usando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados após 2002, em *Core Clinical Journals*, resultou em 144 artigos, sendo 43 ECRs e 3 metanálises.

Para dislipidemia e ácido nicotínico, foi realizada busca na base de dados Medline/ Pubmed com os termos (*Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia*) AND (*niacin*), resultando em 1.082 artigos, sendo 107 ECRs e 11 metanálises. Busca usando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados em *Core Clinical Journals*, resultou em 280 artigos, sendo 48 ECRs e 4 metanálises.

Para dislipidemia e ezetimiba, foi realizada busca na base de dados Medline/ Pubmed com os termos (*Dyslipidemias OR Hyperlipidemia OR Hypercholesterolemia OR Hypertriglyceridemia OR Hyperlipoproteinemia OR Hypolipoproteinemia*) AND (*ezetimibe*), resultando em 863 artigos, sendo 146 ECRs e 14 metanálises. Busca usando os mesmos termos, com restrição para artigos publicados em *Core Clinical Journals*, resultou em 131 artigos, sendo 39 ECRs e 2 metanálises.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo "Dyslipidemia", foram identificadas 43 revisões sistemáticas.

Além dos estudos localizados por meio destas buscas, foi consultado o UpToDate, versão 19.2.

2 INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um fator de risco cardiovascular relevante para o desenvolvimento da aterosclerose. Na aterogênese, o papel do colesterol total, particularmente o contido nas partículas de LDL (LDL-C), advém de

Consultores: Andry Fiterman Costa, Carisi Anne Polanczyk, Emilio Hideyuki Moriguchi, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders Mileine Mosca e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

uma série de estudos observacionais e experimentais das últimas décadas, passando por estudos pré-clínicos, patológicos, clínicos e genéticos, em diferentes populações. Os trabalhos iniciais relacionaram o colesterol total com doença arterial coronariana (DAC). Como o LDL-C corresponde à maior parte do colesterol total (60%-70% na população geral do Estudo de Framingham), a forte correlação entre colesterol total e DAC reflete a relação entre LDL-C e DAC, confirmada pelo *Framingham Heart Study* (1). Importantes trabalhos demonstraram o desenvolvimento de DAC nos pacientes sem doença prévia com níveis mais elevados de colesterol total ou LDL-C: o *Framingham Heart Study* (1), o *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* (2) e o *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* (3,4).

Evidências epidemiológicas contundentes relacionam baixos níveis de colesterol nas partículas de HDL (HDL-C) com maior risco de morbimortalidade por DAC. Níveis elevados de HDL-C, por outro lado, se associam a menor risco, sem aumentar o risco de morte por outras causas. (1,5,6)

Apesar das evidências serem menos expressivas, a elevação de triglicerídeos também se associa a risco de DAC. Duas metanálises do final da década de 1990 relacionaram, de maneira independente, níveis elevados de triglicerídeos com DAC (7,8).

Os níveis de LDL-C apresentam correlação direta com o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares (9,11). Pode-se dizer que não existe um “normal”, mas níveis desejáveis acima dos quais intervenções já se demonstraram benéficas. Atualmente, níveis de LDL-C maiores de 100 mg/dL parecem estar relacionados com maior risco do desenvolvimento de eventos ateroscleróticos; níveis menores de 100 mg/dL são considerados alvo terapêutico para a maioria dos indivíduos com risco cardiovascular elevado, não significando que tais níveis os isentem deste risco. Sendo as doenças cardiovasculares ateroscleróticas de etiologia multifatorial, a presença de outros fatores de risco (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, obesidade, diabetes melito, história familiar, etc.) são considerados tão importantes quanto os níveis de colesterol total ou de LDL-C, de maneira que, de acordo com a agregação desses fatores de risco, níveis diferentes de LDL-C são desejados como meta para tratamento, não havendo firme consenso sobre qual o valor de LDL para início ou alvo de tratamento (12). Situação clínica de particular aumento de risco é a hipercolesterolemia familiar, em que um grupo de defeitos genéticos resulta em grande elevação dos níveis de colesterol e aumento de doença cardíaca isquêmica prematura (13-15).

Outra situação clínica, não cardiovascular, associada à dislipidemia, particularmente à hipertrigliceridemia, é a pancreatite aguda. Níveis de triglicerídeos maiores do que 500 mg/dL podem precipitar ataques de pancreatite aguda, embora a patogênese da inflamação não seja clara (16). Um estudo estimou que hipertrigliceridemia foi a etiologia da pancreatite aguda entre 1,3%-3,8% dos casos de pancreatite (17).

O tratamento da dislipidemia compreende duas grandes condutas: não medicamentosa e medicamentosa.

A identificação deste fator de risco e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- E78.0 Hipercolesterolemia pura
- E78.1 Hipertrigliceridemia pura
- E78.2 Hiperlipidemia mista
- E78.3 Hiperquilomicronemia
- E78.4 Outras hiperlipidemias
- E78.5 Hiperlipidemia não especificada
- E78.6 Deficiências de lipoproteínas
- E78.8 Outros distúrbios do metabolismo de lipoproteínas

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de dislipidemia baseia-se na dosagem dos lipídios séricos: colesterol total, HDL-C e triglicerídeos. A dosagem direta do LDL-C não é necessária, podendo o cálculo ser feito por meio da fórmula de Friedewald [$LDL-C = (CT - HDL-C) - (TG/5)$], quando o valor dos triglicerídeos for inferior a 400 mg/dL. Para os casos em que o nível dos triglicerídeos for superior a 400 mg/dL, utiliza-se como critério o colesterol não HDL [$não\ HDL-C = CT - HDL-C$], cujo alvo é 30 mg/dL acima do alvo de LDL-C (isto é, para pacientes cujo LDL-C alvo for 100 mg/dL, o alvo de não HDL-C será 130 mg/dL) (9,10).

Para o diagnóstico e a detecção dos pacientes sob risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares, o primeiro passo é a identificação dos que já apresentam manifestação prévia da doença. Estes pacientes têm elevado risco de novos eventos. Para os sem manifestação prévia da doença, o Escore de Risco de Framingham

(ver o Apêndice) é uma das ferramentas mais aceitas e utilizadas pela comunidade científica médica, apesar de algumas limitações, particularmente em pacientes jovens e portadores de diabetes melito (9,10).

O diagnóstico de hipercolesterolemia familiar deve ser considerado se houver níveis muito elevados de colesterol (acima do percentil 90), presença de xantomas tendinosos, arco córneo em paciente com menos de 45 anos, xantomas tuberosos ou xantelasma em pacientes com menos de 25 anos e familiar de primeiro grau com as manifestações anteriores (18). Os critérios diagnósticos de hipercolesterolemia familiar definidos pela Organização Mundial da Saúde estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios Diagnósticos de Hipercolesterolemia Familiar (OMS) (19)

Critérios	Pontos
História familiar	
Familiar de primeiro grau com doença aterosclerótica prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos) Familiar de primeiro grau com LDL-C acima do percentil 95	1
Familiar de primeiro grau com xantoma tendinoso ou arco córneo Criança (menores de 18 anos) com LDL-C acima do percentil 95	2
História clínica	
Paciente com doença arterial coronariana prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos)	2
Paciente com doença arterial cerebral ou periférica prematura (homens com menos de 55 anos e mulheres com menos de 60 anos)	1
Exame físico	
Xantoma tendinoso	6
Arco córneo antes dos 45 anos	4
Exames laboratoriais	
LDL-C maiores ou iguais a 330 mg/dL	8
LDL-C entre 250 e 329 mg/dL	5
LDL-C entre 190 e 249 mg/dL	3
LDL-C entre 155 e 189 mg/dL	1
Mutação genética presente	8
Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar é	
Definitivo com	Mais de 8 pontos
Provável com	6-8 pontos
Possível com	3-5 pontos

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento com **estatinas** pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

a) diabetes melito em homens com idade superior a 45 anos e em mulheres com idade superior a 50 anos, com pelo menos um fator de risco cardiovascular maior (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, história familiar em parente de primeiro grau de doença arterial coronariana precoce – antes dos 55 anos para homens e dos 65 anos para mulheres);

b) moderado a alto risco cardiovascular definido pelo Escore de Risco de Framingham com risco superior a 10% em 10 anos;

c) evidência clínica de doença aterosclerótica, entendendo-se como tal qualquer um dos itens abaixo:

- infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica prévios;
- evidência de doença arterial coronariana por cineangiocoronariografia;
- angina com evidência objetiva de isquemia miocárdica demonstrada por teste provocativo (por exemplo: ergometria, cintilografia miocárdica ou ecocardiografia de estresse);
- isquemia cerebral em exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear de encéfalo);
- história de acidente isquêmico transitório com evidência de aterosclerose em território carotídeo à ultrassonografia ou arteriografia ou endarterectomia prévia;
- evidência de doença arterial periférica manifestada por claudicação intermitente ou história de revascularização.

d) diagnóstico definitivo de hiperlipidemia familiar, de acordo com Quadro 1.

Considerando que genfibrozila não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdomiólise, serão incluídos neste Protocolo de tratamento com o fibrato **genfibrozila** pacientes com qualquer um dos seguintes critérios:

a) com intolerância ou refratários ao tratamento com estatinas e com triglicerídeos acima de 200 mg/dL, HDL inferior a 40 mg/dL, refratários a tratamento dietético por pelo menos 3 meses e com confirmação laboratorial (pelo menos 2 determinações de cada exame com 2 semanas de intervalo);

b) com intolerância ou refratários ao tratamento com estatinas e com triglicerídeos acima de 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite).

Serão também incluídos neste Protocolo de tratamento com os **fibratos fenofibrato, ciprofibrato, etofibrato e bezafibrato** pacientes com ou sem indicação de uso de estatinas e triglicerídeos acima 500 mg/dL (objetivando prevenção de pancreatite).

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento com **ácido nicotínico** somente pacientes com indicação de uso de estatinas, porém intolerantes ou com contraindicação a elas e que não preencham os critérios para uso de fibratos.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem uma das seguintes condições:

- a) hipotireoidismo descompensado (TSH acima de 10 mUI/mL);
- b) gestantes ou mulheres em idade fértil que não estejam utilizando pelo menos dois métodos contraceptivos seguros ou que não tenham contracepção definitiva;
- c) doença hepática aguda ou crônica grave (como elevação das transaminases mais de 3 vezes os valores normais, icterícia ou prolongamento do tempo de protrombina); ou
- d) hipersensibilidade ou evento adverso prévio conhecido ao medicamento ou a qualquer componente da fórmula.

7 CASOS ESPECIAIS

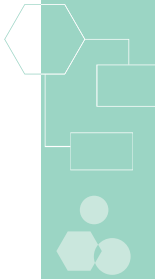
Mesmo na ausência de evidência de impacto sobre a mortalidade, pacientes de muito alto risco cardiovascular (Escore de Risco de Framingham com risco superior a 20% em 10 anos ou prevenção secundária com manutenção de fatores de risco maiores) podem ser considerados candidatos à terapia hipolipemiante agressiva com alta dose de estatina (até as doses máximas preconizadas neste Protocolo) (9). Sugere-se que estes casos sejam avaliados em hospitais habilitados como Unidades ou Centros de Assistência em Alta Complexidade Cardiovascular.

Mesmo na ausência de evidências clínicas contundentes de interações das estatinas que interferem no citocromo P450 com medicamentos antirretrovirais, algumas diretrizes recomendam o emprego preferencial de pravastatina ou atorvastatina por não interferirem nesta rota metabólica. Assim, a pravastatina, por ser a alternativa de menor custo, é a estatina de escolha para estes pacientes.

8 TRATAMENTO

O tratamento da dislipidemia tem por objetivo final a redução de eventos cardiovasculares (incluindo mortalidade) bem como a prevenção de pancreatite aguda (associada à hipertrigliceridemia grave).

Tradicionalmente, o tratamento buscava atingir níveis de LDL abaixo 100 mg/dL ou de triglicerídeos abaixo 150 mg/dL (9,10); mais recentemente, o tratamento objetiva mais alcançar a redução do risco cardiovascular do



paciente do que com a busca de níveis específicos. Vale dizer que, para se avaliar o risco global do paciente, a busca de níveis de colesterol isoladamente já não é critério suficiente. Neste Protocolo, o risco global do paciente é critério de inclusão no tratamento.

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Aspecto fundamental no tratamento da dislipidemia inclui medidas não farmacológicas direcionadas não somente à redução dos níveis de lipídios séricos, mas também a outros fatores de risco cardiovascular.

A conduta não medicamentosa deve ser recomendada a todos os pacientes com dislipidemia, incluindo, no mínimo, terapia nutricional, exercícios físicos e cessação do tabagismo.

Terapia nutricional

Está bem demonstrado que o aumento do consumo de gorduras totais associa-se à elevação da concentração plasmática de colesterol e à maior incidência de aterosclerose (1,9).

A quantidade de gorduras saturadas e de colesterol presentes nos alimentos influencia diferentemente os níveis lipídicos plasmáticos, em especial a colesterolemia. Para reduzir a ingestão de colesterol, deve-se diminuir o consumo de alimentos de origem animal, em especial vísceras, leite integral e seus derivados, embutidos, frios, pele de aves e gema de ovos. Para diminuir o consumo de ácidos graxos saturados, aconselha-se a redução da ingestão de gordura animal (carnes gordurosas, leite e derivados), de polpa e leite de coco e de alguns óleos vegetais que contêm quantidades significativas de ácidos graxos saturados, como os óleos de palma, de coco e de dendê (9).

Para a hipertrigliceridemia, há duas condutas distintas, porém complementares.

Para os pacientes com hiperquilomicronemia (geralmente quando os níveis de triglicerídeos são acima 1.000 mg/dL – situação associada a aumento do risco de pancreatite), recomenda-se reduzir a ingestão de gordura total da dieta (principalmente os óleos de cozinha e gorduras visíveis), substituindo, quando necessário (para se poder manter o mínimo de calorias na dieta para manutenção das atividades diárias), a utilização dos ácidos graxos de cadeia média que não entram na composição das quilomicras.

Para os pacientes com hipertrigliceridemia secundária, com valores de triglicerídeos geralmente abaixo de 1.000 mg/dL, comumente devido a excesso de ingestão de carboidratos, obesidade ou diabetes melito, recomendam-se, respectivamente, restrição de carboidratos, dieta hipocalórica e hipoglicídica e compensação do diabetes, além da redução das gorduras da dieta, como no caso acima, e da abstenção do consumo de álcool (9).

Exercícios físicos

Exercícios físicos são eficazes principalmente como coadjuvantes da dieta no tratamento da hipertrigliceridemia associada à obesidade. Devem ser adotados, com frequência de 3-6 vezes/semana e prescrição média de 150 minutos/semana de exercícios leves a moderados. Pacientes assintomáticos dispensam avaliação médica prévia, devendo ser mantidos os medicamentos de uso corrente (9).

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 inclui duas etapas: abordagem cognitivo-comportamental e, se necessário, farmacoterapia.

O tratamento do tabagismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é previsto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Estatinas

O grupo das estatinas foi o primeiro a apresentar evidência de benefício no tratamento da dislipidemia. O estudo conhecido por 4S (20), de 1994, foi o primeiro a demonstrar prevenção de eventos cardiovasculares e morte com o tratamento da dislipidemia, tendo avaliado pacientes em prevenção secundária com níveis de colesterol elevado e de alto risco cardiovascular. Depois dele, vários trabalhos demonstraram benefícios em populações diferentes. Em prevenção secundária, destacam-se os clássicos 4S (20), CARE (21) e LIPID (22), que demonstraram redução na recorrência



de infarto, morte coronariana, revascularização cardíaca e acidente cerebrovascular; em dois, foi observada redução da mortalidade total. Em prevenção primária, destacam-se WOSCOPS (23) e AFCAPS/TexCAPS (24).

Nos últimos anos, várias publicações podem ser encontradas, entre elas algumas metanálises confirmando o benefício do uso das estatinas em várias populações diferentes (25-32).

Em relação a comparações entre as estatinas, uma publicação da *Oregon Health & Science University*, que realizou avaliação dos representantes disponíveis à época, concluiu que (33): a) faltam estudos comparando diretamente os representantes (*head-to-head comparison*) em prevenção primária e b) em prevenção secundária, altas doses de atorvastatina (80 mg/dia) foram superiores a doses usuais de pravastatina (40 mg/dia) em um estudo (34) e de atorvastatina (10 mg/dia) em outro (35).

As melhores e mais contundentes evidências no que se refere à prevenção de mortalidade no tratamento da dislipidemia são disponíveis para sinvastatina (20,36) e pravastatina (21,22). A lovastatina apresenta evidência de benefício no que diz respeito a prevenção de infarto do miocárdio, revascularização, angina e desfecho combinado de infarto, angina e mortalidade cardiovascular (24). Em estudo de prevenção primária em pacientes hipertensos, a atorvastatina (10 mg/dia) reduziu desfechos cardiovasculares maiores, mas não demonstrou benefício em termos de mortalidade (37). Quando usada em altas doses (80 mg/dia), a atorvastatina demonstrou benefício em estudos de pacientes pós-infarto agudo do miocárdio, se comparada a sinvastatina (20 mg/dia), reduzindo eventos cardiovasculares maiores, sem alterar, entretanto, a mortalidade total (38).

Há um único estudo de prevenção primária em pacientes de risco intermediário (risco de eventos cardiovasculares de 10%-20% em 10 anos, pelo Escore de Risco de Framingham) que avaliou desfechos primordiais com rosuvastatina (39). Esse estudo clínico randomizado incluiu homens acima 50 anos e mulheres acima 60 anos, sem história de eventos cardiovasculares nem diagnóstico de diabetes melito, com níveis de LDL-C acima de 130 mg/dL e de proteína-C reativa altamente sensível igual ou acima 2 mg/l. A intervenção, comparada com o placebo, reduziu significativamente desfechos cardiovasculares maiores e mortalidade total (39). Esse estudo, entretanto, tem sido motivo de grande controvérsia no meio científico, sendo desacreditado por alguns autores devido à finalização precoce sem uma definição *a priori* explícita dos critérios, incidência de eventos muito aquém do esperado e grande potencial de conflitos de interesse, entre outros (40,41). Vale ressaltar também que a rosuvastatina associou-se, na análise individual das estatinas, ao desenvolvimento de diabetes melito em metanálise, com aumento de risco de 18% (IC 95%; 4%-33%) (42).

Apesar de alguns trabalhos (9,43) sugerirem terapia hipolipemiante agressiva em pacientes de muito alto risco cardiovascular, as evidências são conflitantes. Os resultados da terapia agressiva (LDL-C alvo de 70 mg/dL) não demonstraram benefício sobre mortalidade geral ou mortalidade cardiovascular (44,45). Os estudos apontam para uma redução da incidência de infarto agudo do miocárdio, mas também para uma maior taxa de eventos adversos, com elevação de enzimas hepáticas, miopatia, aumento da incidência de diabetes e abandono de tratamento (46,49). Outras evidências da falta de benefício da busca do LDL-C muito baixo são as apresentadas em artigos nos quais o uso de ezetimiba, apesar de diminuir significativamente os níveis de colesterol, não mostra qualquer benefício clínico.

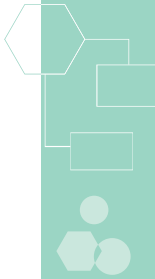
Assim sendo, os representantes da classe das estatinas com evidência inequívoca de benefício em desfechos primordiais tanto em homens quanto em mulheres (50) e que serão considerados por este Protocolo são sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina e atorvastatina. O tratamento será baseado no paciente sob risco e não na busca do LDL-C alvo.

Fibratos

Apesar de comumente serem considerados uma única classe de medicamentos, os representantes dos fibratos apresentam características e mecanismos de ação diferentes, não devendo ser tratados como efeito de classe, mas avaliados individualmente.

O benefício cardiovascular dos fibratos foi sugerido em estudos das décadas de 1980 e 1990. O *Helsinki Heart Study* (51), publicado em 1987, foi um ECR que avaliou o uso de genfibrozila (600 mg, 2 vezes/dia) em homens com colesterol não HDL acima de 200 mg/dL. Nesse estudo, apesar de não ter ocorrido redução na mortalidade total, verificou-se diminuição de 34% na incidência de eventos cardiovasculares. O *VA-HIT* (52), publicado em 1999, corroborou os resultados do *Helsinki Heart Study*, com redução da incidência de infarto do miocárdio, de eventos cerebrovasculares e do desfecho combinado de infarto, acidente cerebrovascular e mortalidade.

Apesar desses estudos iniciais, metanálises posteriores não demonstraram benefício cardiovascular desta classe de medicamentos. Studer e colaboradores (27) não observaram qualquer evidência de benefício, tendo sido obtido um risco relativo de 1,0 (IC 95%; 0,91-1,11) para mortalidade total, de 0,93 (IC 95%; 0,81-1,08) para mortalidade cardíaca e de 1,13 (IC 95%; 1,01-1,27) para mortalidade não cardíaca. No estudo de Abourbih e colaboradores (53), foi detectada prevenção de infartos não fatais, sem benefício sobre mortalidade.



Desta forma, com os trabalhos disponíveis, conclui-se que a genfibrozila associa-se a redução de eventos cardiovasculares maiores em pacientes com hipercolesterolemia e naqueles com hipertrigliceridemia associada a baixos níveis de HDL(41). Os fibratos demonstraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares maiores e coronarianos apesar de não reduzirem a incidência de acidentes vasculares cerebrais, mortalidade total ou mortalidade cardiovascular (54).

A genfibrozila não pode ser usada em associação com estatinas pelo risco de rabdomiólise. Em pacientes com triglicerídeos maiores que 500 mg/dL com adesão a dieta e exercícios e em uso de estatinas, pode ser combinada com fenofibrato, ciprofibrato, etofibrato ou bezafibrato para redução do risco de pancreatite aguda.

Ácido nicotínico

O benefício do ácido nicotínico foi sugerido no *Coronary Drug Project*, ECR desenvolvido entre 1966 e 1975, tendo sido demonstrada redução do risco de infarto do miocárdio (55). Estudo de seguimento de longo prazo desse estudo, após a fase randomizada, demonstrou redução de mortalidade total e cardiovascular (NNT 17 e 21, respectivamente) (56).

O estudo de Studer e colaboradores (27), entretanto, encontrou, para o desfecho de mortalidade, uma razão de risco de 0,96 (IC 95%; 0,86-1,08), sugerindo ausência de benefício. Desta forma, o uso de ácido nicotínico, neste Protocolo, será considerado apenas para as situações em que o paciente tenha intolerância a estatinas e não preencha os critérios para uso de fibratos.

Ezetimiba

Na busca de publicações sobre ezetimiba no tratamento da dislipidemia, foram encontradas 9 metanálises que avaliaram o uso deste medicamento em pacientes dislipidêmicos (57-65). Nenhuma delas avaliou desfechos clínicos por não terem encontrado ECR que tenham avaliado tais desfechos. Pesquisando por ECR, também não foram encontrados estudos que tenham avaliado desfechos de mortalidade total ou mortalidade cardiovascular. Desta forma, inexistindo qualquer evidência de benefício clínico, a ezetimiba não é preconizada neste Protocolo.

8.3 FÁRMACOS

- Atorvastatina: comprimidos de 10, 20, 40 e 80 mg
- Fluvastatina: cápsula de 20 e 40 mg
- Lovastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg
- Pravastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg
- Sinvastatina: comprimidos de 10, 20 e 40 mg
- Bezafibrato: comprimidos e drágeas de 200 mg e comprimidos de desintegração lenta de 400 mg
- Ciprofibrato: comprimidos de 100 mg
- Etofibrato: cápsula de 500 mg
- Fenofibrato: cápsulas de 200 mg e cápsulas de liberação retardada de 250 mg
- Genfibrozila: comprimidos de 600 e 900 mg
- Ácido nicotínico: comprimidos de 250, 500 e 750 mg

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Estatinas

Devem ser usadas preferencialmente à noite para se obter o efeito máximo. Os representantes destes grupos com suas doses mínimas e máximas encontram-se na Tabela 1.

Fibratos

Devem ser tomados preferencialmente em horário afastado das estatinas, quando estas forem usadas concomitantemente, para diminuir o risco de toxicidade, ou seja, pela manhã. A genfibrozila nunca deve ser administrada concomitantemente ao uso de estatinas. Os representantes destes grupos com suas doses mínimas e máximas encontram-se na Tabela 1.

Ácido nicotínico

Utilizam-se 2 a 3 g/dia (início do efeito terapêutico com 1 a 2 g/dia), ajustados conforme o efeito ou a tolerância. Devido à baixa tolerância imediata a doses elevadas, inicia-se o tratamento com doses



baixas (250 mg em dose única após o jantar), com aumento gradual a cada 2 a 4 semanas, até atingir a dose eficaz (ver Tabela 1).

Tabela 1 - Doses Iniciais e Máximas das Estatinas e Fibratos.

Medicamento	Dose inicial (mg)	Dose máxima (mg)
ESTATINAS		
Atorvastatina	10	80*
Fluvastatina	20	80
Lovastatina	20	80
Pravastatina	20	40
Sinvastatina	20	40 (80**)
FIBRATOS		
Bezafibrato	200	400
Ciprofibrato	100	100
Etofibrato	500	500
Fenofibrato	200	250
Genfibrozila	600	1200
OUTROS		
Ácido Nicotínico	250	3.000
* Restrita a casos especiais, sendo 10 mg a dose usual.		
** Esta dose se associa a risco aumentado de toxicidade.		

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser feito de modo contínuo. Efeitos adversos (como mialgias durante o uso dos medicamentos e elevação de creatinofosfoquinase (CPK) 10 vezes acima do valor normal, ou AST-TGO/ALT-TGP 3 vezes acima do valor normal) ou surgimento de contraindicações determinarão sua suspensão.

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Estatinas: prevenção de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização, entre outros;
- Fibratos: prevenção de eventos cardiovasculares maiores quando utilizados em pacientes com hipertrigliceridemia associada a HDL baixo e prevenção de pancreatite aguda;
- Ácido nicotínico: prevenção de eventos cardiovasculares maiores.

9 MONITORIZAÇÃO

Após iniciado o tratamento com estatinas objetivando a prevenção de eventos cardiovasculares, não se faz necessária monitorização de perfil lipídico, uma vez que o tratamento será contínuo. Para pacientes que utilizam outros medicamentos que não estatinas, apesar de utilidade questionável na avaliação prognóstica, a aferição do perfil lipídico pode ser feita anualmente com o intuito de dirimir dúvidas e aumentar o conhecimento e a adesão dos pacientes. Para pacientes cujo objetivo terapêutico é a prevenção de pancreatite secundária a hipertrigliceridemia, a monitorização sérica de triglicerídeos pode ser realizada semestralmente.

Para usuários de estatinas e fibratos, provas de função hepática (aminotransferases/transaminases) e muscular (CPK) devem ser realizadas no início do tratamento, após 6 meses e toda vez que for alterada a dose do medicamento ou forem associados outros fármacos que aumentem o risco de toxicidade, como fibratos, por exemplo.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

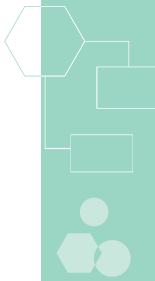
11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998 May 12;97(18):1837-47.
2. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 Nov 28;256(20):2823-8.
3. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):351-64.
4. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984 Jan 20;251(3):365-74.
5. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989 Jan;79(1):8-15.
6. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 1988 Dec 16;260(23):3456-60.
7. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998 Feb 26;81(4A):7B-12B.
8. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998 Oct;19 Suppl M:M8-14.
9. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune NA, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol* 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
10. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009 Oct;25(10):567-79.
11. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) 1. *Eur Heart J* 2011 Jul;32(14):1769-818.
12. Leberthal Y, Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H, Shamir R. Are treatment targets for hypercholesterolemia evidence based? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials 1. *Arch Dis Child* 2010 Sep;95(9):673-80.
13. Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992 Jun;85(6):2025-33.
14. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia 1. *J Clin Lipidol* 2011 May;5(3):133-40.
15. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) 1. *Eur Heart J* 2011 Jul;32(14):1769-818.
16. Vege S, Chari S. Etiology of acute pancreatitis. In: Bonis P, editor. UpToDate. 17.2 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2009.
17. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD, III. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995 Dec;90(12):2134-9.

18. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia 1. *J Clin Lipidol* 2011 May;5(3):133-40.
19. Familial Hypercholesterolaemia (FH). Report of a second WHO Consultation. www.who.int 1999 [cited 2011 Oct 15];
20. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 Oct 3;335(14):1001-9.
22. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 Nov 5;339(19):1349-57.
23. 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. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
24. 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. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998 May 27;279(20):1615-22.
25. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Perkovic V, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD004289.
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1267-78.
27. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005 Apr 11;165(7):725-30.
28. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004 May 12;291(18):2243-52.
29. Aronow WS. Hypercholesterolemia. The evidence supports use of statins. *Geriatrics* 2003 Aug;58(8):18-8, 31.
30. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007784.
31. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis 1. *CMAJ* 2011 Nov 8;183(16):E1189-E1202.
32. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials 1. *Lancet* 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
33. Helfand M, Carson S, Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins). <http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/about/final-products.cfm> 2006 August [cited 2009 Jul 12]; Available from: URL: <http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/DERP/about/final-products.cfm>
34. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004 Apr 8;350(15):1495-504.
35. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
36. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
37. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
38. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized

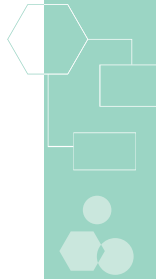


- controlled trial. *JAMA* 2005 Nov 16;294(19):2437-45.
39. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
 40. de LM, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1032-6.
 41. Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? *Arch Intern Med* 2010 Jun 28;170(12):1073-7.
 42. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010 Feb 27;375(9716):735-42.
 43. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials 1. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
 44. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials 1. *Lancet* 2010 Nov.
 45. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients 1. *Eur Heart J* 2011 Jun;32(11):1409-15.
 46. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients 1. *Eur Heart J* 2011 Jun;32(11):1409-15.
 47. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials 1. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
 48. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial 1. *Lancet* 2010 Nov 13;376(9753):1658-69.
 49. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis 1. *JAMA* 2011 Jun 22;305(24):2556-64.
 50. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men 1. *J Am Coll Cardiol* 2012 Feb 7;59(6):572-82.
 51. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987 Nov 12;317(20):1237-45.
 52. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999 Aug 5;341(6):410-8.
 53. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009 Oct;122(10):962-8.
 54. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 May 29;375(9729):1875-84.
 55. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975 Jan 27;231(4):360-81.
 56. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986 Dec;8(6):1245-52.
 57. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials.



Curr Med Res Opin 2005 Jul;21(7):1123-30.

58. Ose L, Shah A, Davies MJ, Rotonda J, Maccubbin D, Tribble D, et al. Consistency of lipid-altering effects of ezetimibe/simvastatin across gender, race, age, baseline low density lipoprotein cholesterol levels, and coronary heart disease status: results of a pooled retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006 May;22(5):823-35.
59. Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M, et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: a post Hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin Ther* 2006 Jun;28(6):849-59.
60. Pearson T, Ballantyne C, Sisk C, Shah A, Veltri E, Maccubbin D. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2007 Jun 15;99(12):1706-13.
61. Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin* 2007 Aug;23(8):2009-26.
62. Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008 May;12(21):iii, xi-iii,212.
63. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, Mann DL, Wang Y, Foody JM. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2008 Jun 1;101(11):1606-13.
64. Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009 May;265(5):568-80.
65. Ara R, Pandor A, Tumur I, Paisley S, Duenas A, Williams R, et al. Cost effectiveness of ezetimibe in patients with cardiovascular disease and statin intolerance or contraindications: a Markov model. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(6):419-27.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE****ESTATINAS: ATORVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, PRAVASTATINA****FIBRATOS: BEZAFIBRATO, CIPROFIBRATO, ETOFIBRATO, FENOFIBRATO, GENFIBROZILA****ÁCIDO NICOTÍNICO**

Eu, _____ (nome do(a) paciente),
 declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais
 efeitos adversos relacionados ao uso de **estatinas, fibratos e ácido nicotínico**, indicados para o
 tratamento da **dislipidemia**.

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber
 podem trazer as seguintes melhoras:

- **estatinas:** prevenção de eventos cardiovasculares maiores, incluindo morte, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e revascularização, entre outros;
- **fibratos:** prevenção de pancreatite aguda;
- **ácido nicotínico:** prevenção de eventos cardiovasculares maiores.

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

- as estatinas não devem ser utilizadas durante a gestação; em doses usuais são bem toleradas, com baixa incidência de efeitos adversos;
- os efeitos adversos mais frequentes das estatinas são prisão de ventre, diarreia, gases, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, náuseas, alergias de pele; efeitos menos frequentes (necessitam, porém, de atenção médica imediata, podendo ser fatais) são dores musculares, câibras, febre, cansaço, fraqueza, que caracterizam a mialgia ou rabdomiólise; e efeitos mais raros são impotência, insônia;
- não se sabe ao certo os riscos do uso de fibratos na gravidez; portanto, caso engravide, comunicarei o médico imediatamente;
- os fibratos podem induzir o aparecimento de cálculos biliares, estando contraindicados para pacientes com esta doença;
- os efeitos adversos dos fibratos são desordens no sangue (anemia, leucopenia, trombocitopenia), angina, arritmias cardíacas, pancreatite, cálculos biliares, problemas no fígado e nos rins, sintomas gripais, piora de úlcera, coceiras e alergia de pele;
- não há relatos de efeitos do uso de ácido nicotínico na gravidez;
- os efeitos adversos do ácido nicotínico (com doses mais altas) são arritmias cardíacas, diarreia, tonturas, secura dos olhos e de pele, aumento de glicose no sangue, náuseas, vômitos, dor de estômago, coceiras; e são efeitos de menor incidência dor de cabeça, calorões no rosto e no pescoço;
- o risco de rabdomiólise aumenta com o uso concomitante dos medicamentos.

Estou ciente de que o uso destes medicamentos não substitui outras medidas para diminuição dos níveis de colesterol e triglicerídeos, tais como dieta adequada, controle do peso corporal e prática de atividade física.

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

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

() Sim () Não



Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

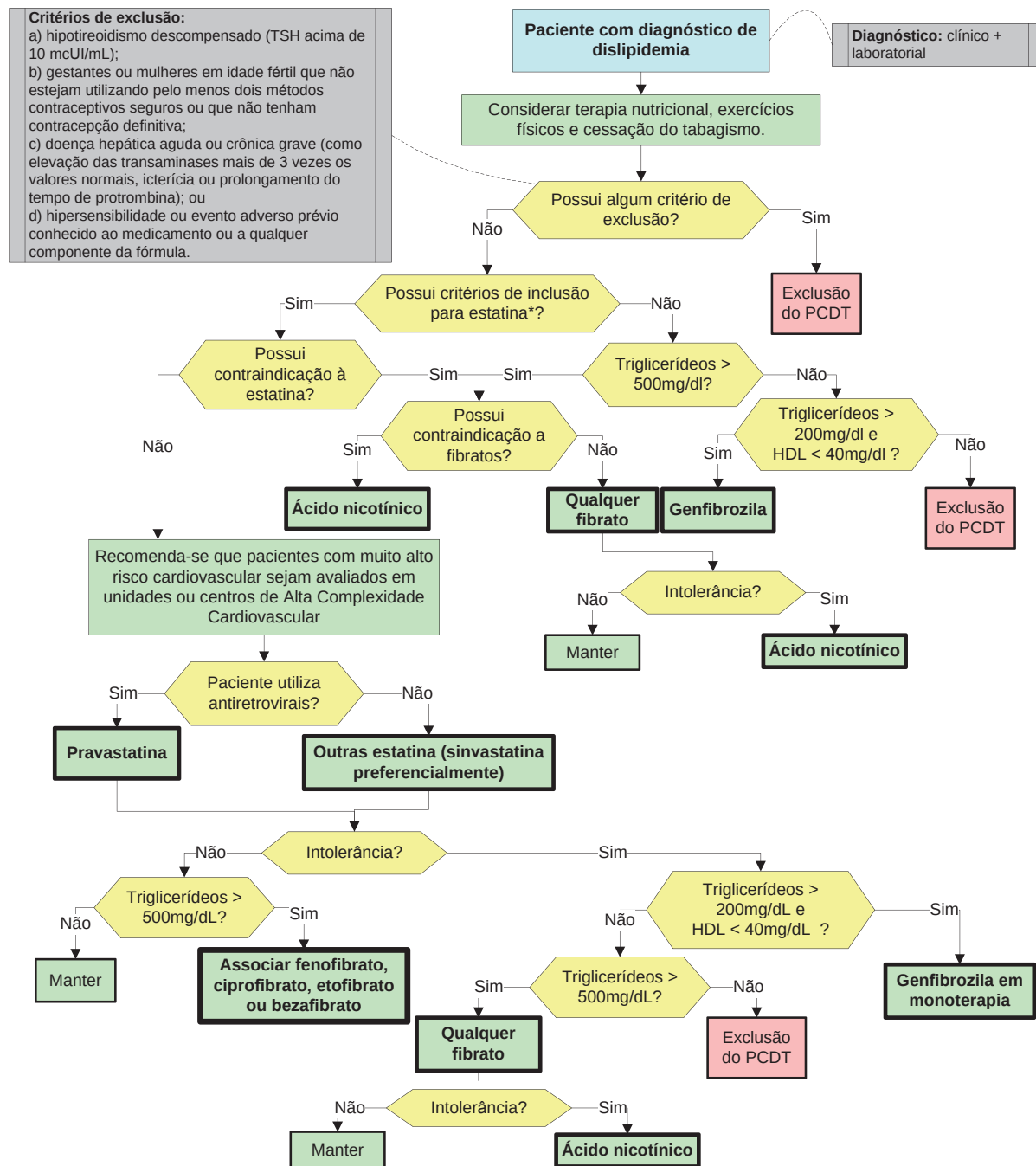
- () atorvastatina
- () fluvastatina
- () lovastatina
- () pravastatina
- () bezafibrato
- () ciprofibrato
- () etofibrato
- () fenofibrato
- () genfibrozila
- () ácido nicotínico

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

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

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

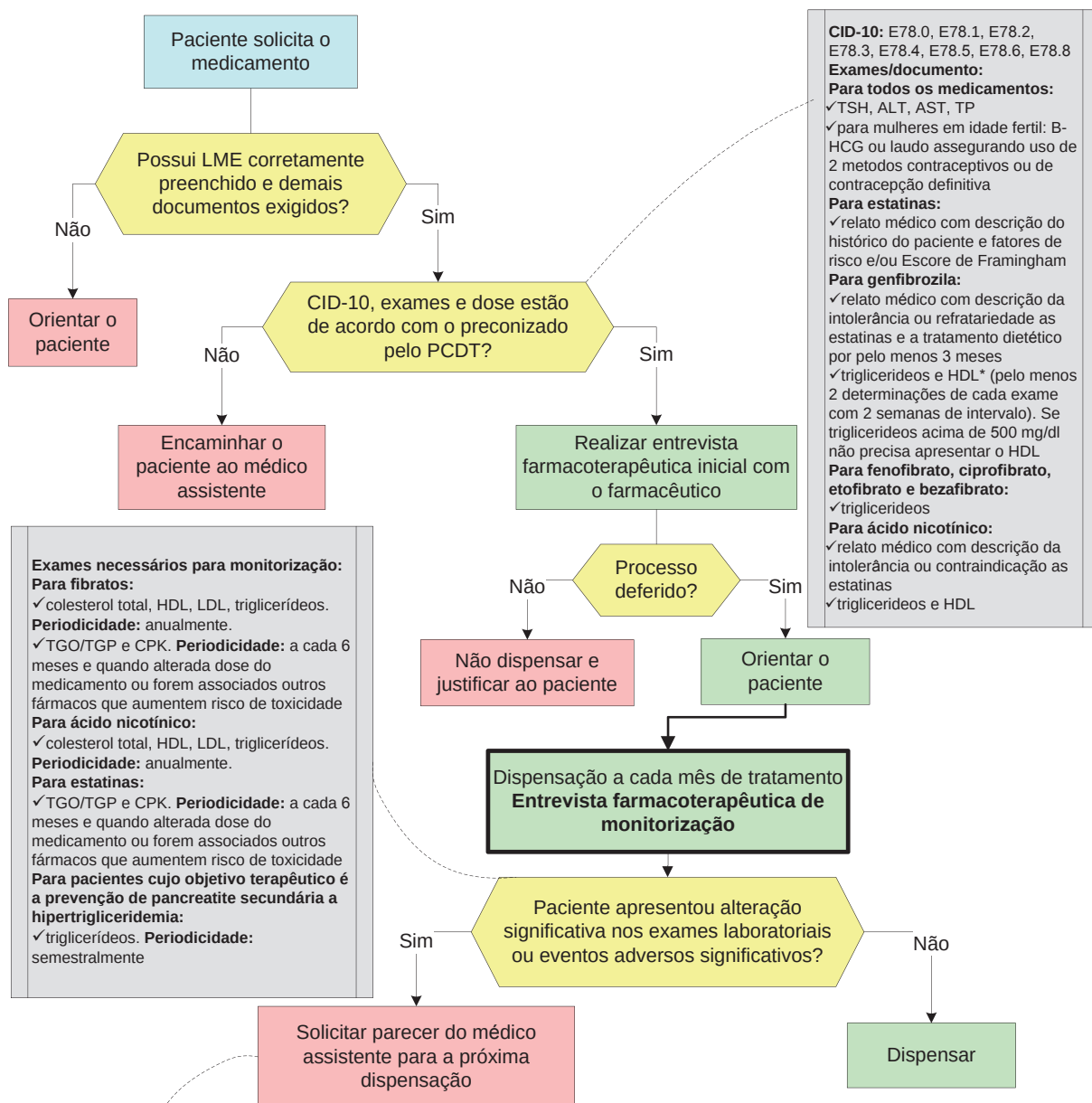
DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE



* Critérios de inclusão para estatina:

- a) diabetes melito em homens com idade superior a 45 anos e em mulheres com idade superior a 50 anos, com pelo menos um fator de risco cardiovascular maior (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, história familiar em parente de primeiro grau de doença arterial coronariana precoce – antes dos 55 anos para homens e dos 65 anos para mulheres);
- b) moderado a alto risco cardiovascular definido pelo Escore de Risco de Framingham com risco superior a 10% em 10 anos;
- c) evidência clínica de doença aterosclerótica, entendendo-se como tal qualquer um dos itens abaixo:
 - infarto agudo do miocárdio ou revascularização miocárdica prévios;
 - evidência de doença arterial coronariana por cineangiografiografia;
 - angina com evidência objetiva de isquemia miocárdica demonstrada por teste provocativo (por exemplo: ergometria, cintilografia miocárdica ou ecocardiografia de estresse);
 - isquemia cerebral em exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear de encéfalo);
 - história de acidente isquêmico transitório com evidência de aterosclerose em território carotídeo à ultrassonografia ou arteriografia ou endarterectomia prévia;
 - evidência de doença arterial periférica manifestada por claudicação intermitente ou história de revascularização.
- d) diagnóstico definitivo de hiperlipidemia familiar, de acordo com Quadro 1 do PCDT

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ATORVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, PRAVASTATINA, BEZAFIBRATO, CIPROFIBRATO, ETOFIBRATO, FENOFIBRATO, GENFIBROZILA, ÁCIDO NICOTÍNICO
DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE



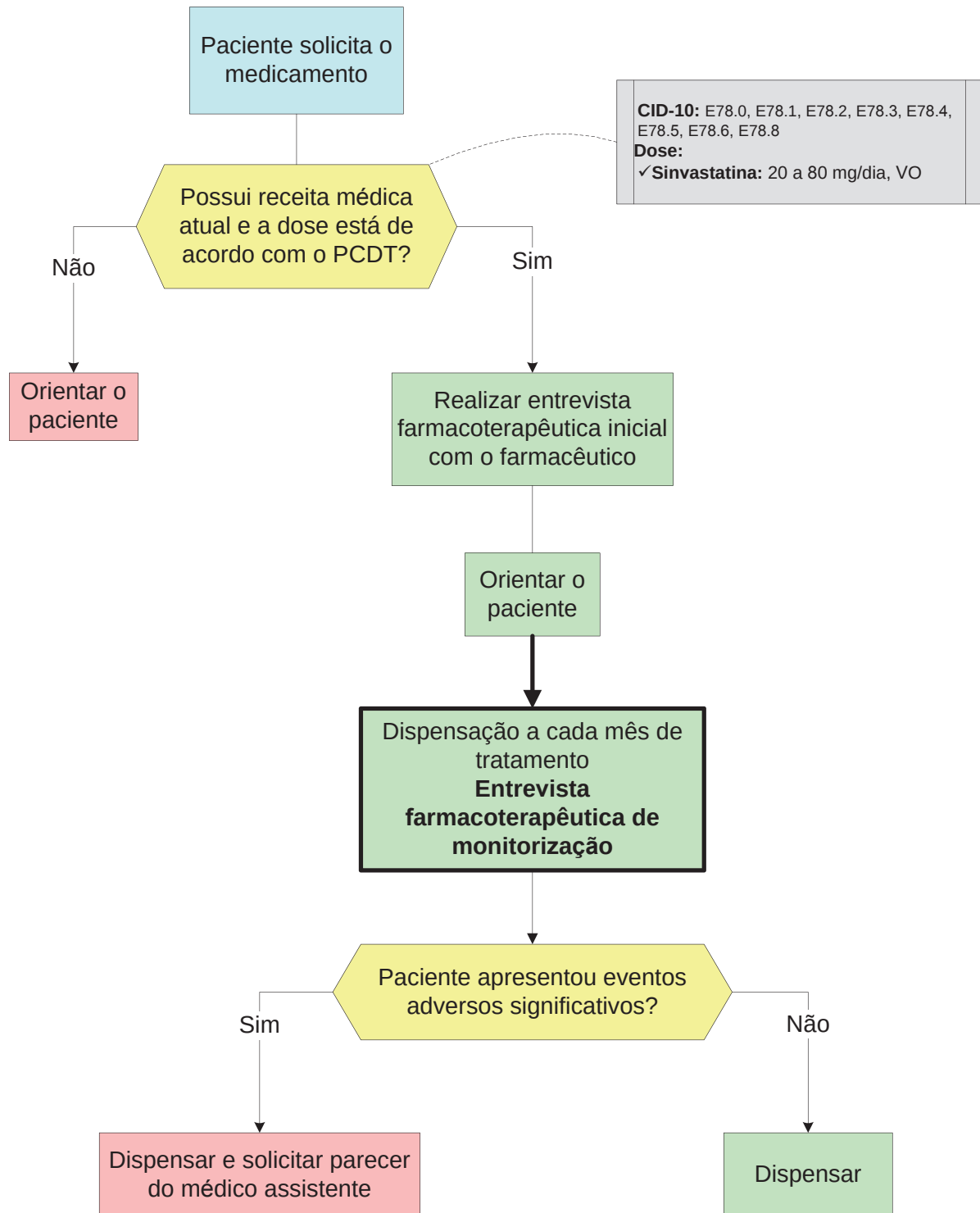
Doses Iniciais e Máximas das Estatinas e Fibratos

Medicamento	Dose inicial (mg)	Dose máxima (mg)
ESTATINAS		
Atorvastatina	10	80*
Fluvastatina	20	80
Lovastatina	20	80
Pravastatina	20	40
FIBRATOS		
Bezafibrato	200	400
Ciprofibrato	100	100
Etofibrato	500	500
Fenofibrato	200	250
Genfibrozila	600	1200
OUTROS		
Ácido Nicotínico	250	3.000

* Restrita a casos especiais, sendo 10 mg a dose usual.

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE SINVASTATINA

DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA**DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE****1 DADOS DO PACIENTE**

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Paciente é fumante?

☐ não☐ sim → Orientar Programa Nacional de Controle do Tabagismo

2.2 Paciente realiza exercícios físicos?

☐ não → Orientar a prática regular☐ sim

2.3 Paciente necessita de terapia nutricional?

☐ não☐ sim → Orientar o acompanhamento nutricional

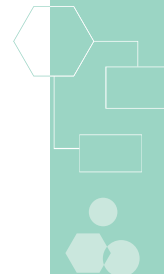
2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não☐ sim → Quais? _____2.5 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídeos							
CPK							
ALT/TGP							
AST/TGO							

Obs.: os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento e a mudança de dosagem; para usuários de estatinas e fibratos, provas de função hepática (ALT/TGP e AST/TGO) e muscular (CPK) devem ser realizadas no início do tratamento, após 6 meses e toda vez que for alterada a dose do medicamento ou forem associados outros fármacos que aumentem o risco de toxicidade, como fibratos, por exemplo.

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.2

3.2 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**DISLIPIDEMIA: PREVENÇÃO DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E PANCREATITE**

☐ ATORVASTATINA ☐ FLUVASTATINA ☐ LOVASTATINA ☐ PRAVASTATINA ☐ BEZAFIBRATO
☐ CIPROFIBRATO ☐ ETOFIBRATO ☐ FENOFIBRATO ☐ GENFIBROZILA ☐ ÁCIDO NICOTÍNICO
☐ SINVASTATINA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença caracterizada pelo aumento de colesterol e triglicerídeos no sangue. Os níveis elevados de colesterol e triglicerídeos aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, como infarto e acidente cerebrovascular. Além disso, níveis elevados de triglicerídeos podem desencadear inflamação no pâncreas (pancreatite). Tais situações clínicas são consideradas graves e, em alguns casos, podem ser fatais.

2 MEDICAMENTO

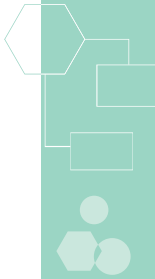
- O(s) medicamento(s) deve(m) ser considerado(s) como uma das medidas para ajudar no controle dos níveis de colesterol e de triglicerídeos no sangue.
- Estes medicamentos aumentam a sobrevida pelo controle da doença e previnem complicações cardiovasculares.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **Estatinas** (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, sinvastatina): tome o comprimido/cápsula sem mastigar, triturar ou abrir, com água, de preferência à noite.
- **Atorvastatina, pravastatina e sinvastatina** não há diferença entre tomar antes, durante, ou após as refeições.
- **Fluvastatina e lovastatina** tomar de preferência depois das refeições.
- **Fibratos** (bezafibrato, ciprofibrato, etofibrato, fenofibrato): tome o comprimido/cápsula/drágea sem mastigar, triturar ou abrir, com água, longe do horário de tomada das estatinas.
- **Bezafibrato**: tome durante as refeições.
- **Ciprofibrato**: tome longe do horário das refeições.
- **Etofibrato** e fenofibrato: tome depois das refeições.
- **Genfibrozila**: tome 30 minutos antes das refeições.
- **Ácido nicotínico**: tome o comprimido sem mastigar ou triturar, com água, após as refeições à noite.
- Tome exatamente a dose prescrita pelo seu médico e procure tomar nos dias e horários estabelecidos.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.



5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis. Se ocorrer cãibra, febre, cansaço e fraqueza, procure imediatamente seu médico.
- **Estatinas:** prisão de ventre, diarreia, gases, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, náuseas, alergias de pele, dores musculares, cãibras, febre, cansaço, fraqueza, entre outros.
- **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, entre outros.
- **Ácido nicotínico:** dor de cabeça, calorões no rosto e pescoço, reações alérgicas, diarreia, tonturas, secura dos olhos e pele, sede, aumento da frequência urinária, dores nas articulações, descamação nas mãos e nos pés, náuseas, vômitos, dor de estômago, coceiras, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- 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 de Programas de Controle do Tabagismo. Converse com seu médico ou farmacêutico do SUS sobre onde buscar estes programas.
- Evite o uso de bebidas alcóolicas.
- As estatinas não são devem ser utilizadas 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.



9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

DOENÇA DE ALZHEIMER

Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase, livros-texto de Medicina e o UpToDate (www.uptodateonline.com, versão 17.3).

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 25/02/2010), utilizando-se as expressões “Alzheimer Disease”[Mesh] AND “Drug Therapy”[Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos publicados de 2002 a 2010, com os filtros ensaios clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, foram obtidos 140 artigos.

Na base de dados Embase (acesso em 25/02/2010), utilizando-se as expressões ‘alzheimer disease’/exp AND ‘drug therapy’/exp e restringindo-se para artigos em humanos e em língua inglesa, publicados de 2002 a 2010, com os filtros [cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim, foram encontrados 221 artigos.

Todos os artigos foram revisados e, quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por avaliar desfechos sem relevância ou por tratar de medicamentos não registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Os artigos identificados como revisões sistemáticas, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração deste Protocolo.

Em 07/10/2013 foi feita atualização da busca a partir de 25/02/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “Alzheimer’s disease” e “Drug therapy” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial” a busca resultou em 34 publicações. Todos os resumos foram avaliados: 10 não avaliaram desfechos clínicos como objetivo primordial, 3 não são ensaios clínicos prospectivos, 1 em idioma alemão, 4 são estudo de fase I-II ou estudos pilotos, 1 avaliou complicações do Alzheimer e não ele em si, 1 avaliou esquemas de administração da galantamina, sem grupo placebo, 1 não avaliou doença de Alzheimer. Os demais artigos foram incluídos no texto atual deste Protocolo.

Na base de dados Embase, utilizando-se os mesmos termos (Alzheimer’s disease e Drug therapy) e os limites de estudos humanos, metanálises, revisões Cochrane e ensaios clínicos randomizados, foram encontradas 62 publicações. Destas, 5 foram excluídas por não se relacionarem ao tema, 4 por serem referências em duplicada com o Pubmed, 28 por não serem estudos de fase III, 4 por avaliarem produtos não disponíveis em nosso meio, 20 por não avaliarem eficácia terapêutica de medicamentos em desfechos clínicos da doença de Alzheimer.

2 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.

Estudos de prevalência sugerem que no ano 2000 o número de pessoas com DA nos Estados Unidos era de 4,5 milhões. A porcentagem de indivíduos com DA duplica aproximadamente em cada 5 anos de idade a partir dos 60 anos, representando 1% aos 60 anos e em torno de 30% aos 85 anos(1). Sem avanços no tratamento, a previsão do número de casos sintomáticos nos EUA é aumentar para 13,2 milhões em 2050(2), sendo estimado um alto custo para o cuidado dos pacientes(3).

Consultores: Andry Fiterman Costa, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

As taxas de incidência de DA têm mostrado grande variabilidade, desde 3,2 por 1.000 pessoas-ano na Índia a 25,2 em Indianópolis nos EUA(4, 5). No Brasil, três estudos investigaram as prevalência e incidência desta doença, utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos atuais(6-8). A prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, sendo que a DA foi responsável por 55% dos casos(6). A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano no estudo de São Paulo(7) e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estudo do Rio Grande do Sul(8). Considerando a prevalência de demência no Brasil e a população de idosos de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa para demência é de 1,1 milhão.

A DA se instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As alterações neuropatológicas e bioquímicas da DA 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 amiloide, 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 corticobasal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico.

Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e história familiar da doença (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados)(9). A etiologia de DA permanece indefinida, embora progresso considerável tenha sido alcançado na compreensão de seus mecanismos bioquímicos e genéticos. É sabido que o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora B-amiloide tem alta relevância na patogênese das placas senis e que a maioria das formas familiares da doença é associada à superprodução desta proteína(10, 11). Algumas proteínas que compõem os enovelados neurofibrilares, mais especialmente a proteína tau hiperfosforilada e a ubiquitina, foram identificadas, mas a relação entre a formação das placas, a formação do enovelado neurofibrilar e a lesão celular permanece incerta(10). Sabe-se que o alelo e(4) do gene da apolipoproteína E (ApoE) é cerca de 3 vezes mais frequente nas pessoas com DA do que nos sujeitos-controle pareados por idade e que pessoas homozigotas para o gene apresentam maior risco para a doença do que as não homozigotas. Entretanto, a especificidade e a sensibilidade do teste da E ApoE(4) são muito baixas para permitir seu uso como teste de rastreamento na população geral(12). O ritmo da investigação nesta área é rápido, e é provável que as direções destas pesquisas levem a tratamentos mais efetivos no futuro.

Embora não haja cura para DA, a descoberta de que é caracterizada por déficit colinérgico resultou no desenvolvimento de tratamentos medicamentosos que aliviam os sintomas e, assim, no contexto de alguns países onde esta questão é extremamente relevante, retardam a transferência de idosos para clínicas (nursing homes)(13-15). Inibidores da acetilcolinesterase são a principal linha de tratamento da DA. Tratamento de curto prazo com estes agentes tem mostrado melhora da cognição e de outros sintomas nos pacientes com DA leve a moderada(16-19).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- G30.0 Doença de Alzheimer de início precoce
- G30.1 Doença de Alzheimer de início tardio
- G30.8 Outras formas de doença de Alzheimer

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da DA é de exclusão. O rastreamento inicial deve incluir avaliação de depressão e exames de laboratório com ênfase especial na função da tireoide e níveis séricos de vitamina B12. O diagnóstico de DA no paciente que apresenta problemas de memória é baseado na identificação das modificações cognitivas específicas, como descrito nos critérios do *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and*

Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)(20) (Quadro 1). Exames físico e neurológico cuidadosos acompanhados de avaliação do estado mental para identificar os deficits de memória, de linguagem e visoespaciais devem ser realizados. Outros sintomas cognitivos e não cognitivos são fundamentais na avaliação do paciente com suspeita de demência.

Quadro 1. [Elementos-chave dos] critérios para doença de Alzheimer segundo o *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)* [*Criteria for Alzheimer Disease – NINCDS-ADRDA*]

DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
• Presença de síndrome demencial; • <i>Deficits</i> em 2 ou mais áreas da cognição; • Piora progressiva da memória e de outra função cognitiva; • Início entre os 40 e 90 anos de idade; e • Ausência de doenças sistêmicas que podem causar a Síndrome.
ACHADOS QUE SUSTENTAM DA PROVÁVEL
• Afasia, apraxia e agnosia progressivas (incluindo disfunção visoespacial); • Atividades de vida diária (AVDs) comprometidas e alteração comportamental; • História familiar; e • Achados inespecíficos (ou exames normais) de líquido, eletroencefalograma (EEG) e tomografia computadorizada (TC) de crânio.
ACHADOS CONSISTENTES COM DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
• Platô no curso da progressão da doença. • Sintomas psiquiátricos e vegetativos associados (depressão, insônia, delírio, alucinações, problemas de controle comportamental, transtorno de sono e perda de peso). • Outras anormalidades neurológicas na doença avançada (aumento do tônus muscular, mioclonia ou distúrbios da marcha). • Convulsões na doença avançada. • TC normal para a idade.
AS SEGUINTE CARACTERÍSTICAS REDUZEM MUITO A CHANCE DE DIAGNÓSTICO DE DA PROVÁVEL
• Início súbito, apoplético; • Achado neurológico focal precoce no curso da doença; ou • Convulsões ou distúrbios da marcha precoces no curso da doença.
DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DA POSSÍVEL
Pode ser feito com base na síndrome demencial quando as seguintes condições são preenchidas: • Ausência de outros transtornos neurológicos, psiquiátricos ou sistêmicos suficientes para causar demência; ou • Presença de achados atípicos no início, na apresentação ou no curso clínico. • Pode ser feito na presença de um segundo transtorno que possa levar à demência, mas que não seja a única causa provável de demência.

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Segundo as diretrizes da Academia Americana de Neurologia(21), depressão é uma comorbidade comum e tratável em pacientes com demência e deve ser rastreada. A deficiência de vitamina B12 é comum em idosos, devendo a dosagem de nível sérico de B12 ser incluída na rotina de avaliação. Devido à frequência, hipotireoidismo deve ser rastreado nos pacientes idosos.



Um exame de imagem cerebral – tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) - é útil para excluir lesões estruturais que podem contribuir para demência, como infarto cerebral, neoplasia, coleções de líquido extracerebral. O processo de investigação diagnóstica para preencher os critérios inclui história completa (com paciente e familiar ou cuidador), avaliação clínica (incluindo a escala de avaliação clínica da demência – CDR(22, 23), rastreio cognitivo (testes cognitivos como o MiniExame do Estado Mental - MEEM), exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos (sódio e potássio), glicemia, ureia e creatinina, TSH e ALT/AST), sorologia sérica para sífilis (VDRL) e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM).

Até o momento não há evidências suficientes que sustentem a indicação de uso dos seguintes testes(21): medidas lineares ou volumétricas por RM ou TC, SPECT (tomografia computadorizada por emissão simples de fótons), testes genéticos para demência de corpos de Lewy ou doença de Creutzfeld-Jakob, genotipagem da ApoE para DA, EEG, punção lombar (exceto na presença de câncer metastático, suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC), sorologia sérica para sífilis reativa, hidrocefalia, idade menor de 55 anos, demência rapidamente progressiva ou não usual, imunossupressão, suspeita de vasculite do SNC), PET (tomografia por emissão de pósitrons), marcadores genéticos para DA não listados acima, marcadores biológicos no líquido ou outros para DA, mutações da proteína tau em pacientes com demência frontotemporal, mutações gênicas da DA em pacientes com demência frontotemporal.

O diagnóstico definitivo de DA só pode ser realizado por necropsia (ou biópsia) com identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro, na presença de história clínica consistente com demência. Biópsia não é recomendada para diagnóstico

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento pacientes que preencherem todos os critérios abaixo:

- diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do *National Institute of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) *Criteria for Alzheimer Disease* – NINCDS-ADRDA20 (ver Quadro 1);
- MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;
- escala CDR 1 ou 2 (demência leve ou moderada); e
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, glicose, ureia ou creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e nível sérico de vitamina B12.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento pacientes que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo:

- identificação de incapacidade de adesão ao tratamento;
- evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada (conforme exames do item Critérios de Inclusão);
- insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca graves; ou
- hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.

Além dos citados, o uso de galantamina está contraindicado em casos de insuficiência hepática ou renal graves.

7 TRATAMENTO

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas.

O objetivo do tratamento medicamentoso é propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária (ou modificar as manifestações da doença), com um mínimo de efeitos adversos.

Desde a introdução do primeiro inibidor da acetilcolinesterase, os fármacos colinérgicos donepezila, galantamina e rivastigmina são considerados os de primeira linha, estando todos eles recomendados para o tratamento da DA leve a moderada.

O fundamento para o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. É sabido há muitos anos que a degeneração das vias colinérgicas cerebrais desencadeia algumas das manifestações da DA avançada e, em particular, contribui para os déficits característicos da cognição. Diversas abordagens colinérgicas, como agonistas muscarínicos e nicotínicos e compostos para aumentar a liberação da acetilcolina, foram experimentadas como tratamento para a DA, mas sem efeitos clínicos úteis. Alguns compostos foram muito efêmeros em seus efeitos terapêuticos, e um problema comum e previsível foi a incidência de efeitos adversos devido à ação colinérgica periférica.

Os inibidores da colinesterase, que retardam a degradação da acetilcolina naturalmente secretada, ofereceram um avanço mais significativo. Para serem úteis, tais fármacos devem cruzar a barreira hematoencefálica; para minimizar os efeitos adversos, devem inibir a degradação da acetilcolina a um menor grau no resto do corpo do que no cérebro. O primeiro dos inibidores a ser comercializado para o tratamento da DA foi tacrina. Embora tenha se mostrado efetiva em ensaios clínicos(24), tem uma alta incidência de efeitos adversos potencialmente sérios, tendo já sido superada por fármacos mais novos.

As donepezila, rivastigmina e galantamina têm propriedades farmacológicas levemente diferentes, mas todas inibem a degradação da molécula de acetilcolina, o neurotransmissor classicamente associado à função de memória, por bloquear a enzima acetilcolinesterase. Ao contrário da donepezila, a rivastigmina inibe a butilcolinesterase e a acetilcolinesterase. A galantamina, além de inibir a acetilcolinesterase, tem atividade agonista nicotínica. A significância clínica destas diferenças ainda não foi estabelecida. A donepezila tem meia-vida mais longa, sendo a administração feita 1 vez ao dia.

A DA provoca comprometimento cognitivo, do comportamento e das atividades de vida diária, podendo ocasionar estresse ao cuidador. Estas alterações são o alvo do tratamento(25). O efeito comprovado destes medicamentos é o de modificar as manifestações da DA.

Revisões da *Cochrane Collaboration* de cada um dos inibidores da colinesterase já foram completadas e publicadas(26-28). Nestas revisões, todas as evidências disponíveis, publicadas e não publicadas relatando os estudos dos inibidores, foram identificadas, avaliadas e descritas. Há vinte e três estudos com donepezila (5.272 pacientes randomizados), nove com rivastigmina (3.449 pacientes randomizados) e nove com galantamina (5.194 pacientes randomizados). O objetivo da maioria destes estudos é avaliar a eficácia e a tolerabilidade do inibidor da colinesterase detectando diferenças entre a taxa de deterioração da função cognitiva entre os grupos tratados e placebo ao longo de 3 ou 6 meses. A função cognitiva é geralmente avaliada pelas medidas da ADAS-Cog (a subescala cognitiva da Escala da Doença de Alzheimer de Doenças Associadas – *Alzheimer's Disease and Associated Disorders*)(29) ou do Mini Exame do Estado Mental – MEEM(30, 31).

O diagnóstico de DA, de acordo com os critérios-padrão do *National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* - NINCDS-ADRDA20, é o DSM-III R(32) leve a moderado, geralmente definido por Mini Exame do Estado Mental entre 10 ou 11 e 24 ou 26. Há 2 estudos de pacientes com doenças mais graves (MEEM 5 a 17) e 1 com mais doença leve. A maioria dos estudos é patrocinada por companhias farmacêuticas que fabricam e comercializam os medicamentos.

As revisões chegam a conclusões similares: em certas doses testadas, nas mais altas do que nas mais baixas, os inibidores da colinesterase mostram maior eficácia sobre a função cognitiva, atividades de vida diária, comportamento e estado clínico global comparada à do placebo bem como mais efeitos adversos, como náusea, anorexia, vômitos, cefaleia e dor abdominal, associados com o inibidor da colinesterase do que com o placebo. Um período de escalonamento de dose de aproximadamente 3 meses é necessário para desenvolver tolerância e minimizar os efeitos adversos. Os efeitos adversos dos inibidores da acetilcolinesterase foram, em geral, bem tolerados(25, 33-36).

Comparados com placebo, os inibidores da colinesterase revelaram efeitos consistentes nos domínios da cognição e avaliação global, mas a estimativa resumida mostrou pequenos tamanhos de efeito. Desfechos nos domínios de comportamento e de qualidade de vida foram menos frequentemente avaliados e indicaram efeitos menos consistentes(37-40). A maioria dos estudos avaliou os desfechos cognitivos com a escala ADAS-cog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale*) de 70 pontos e mostrou diferenças significativas de 1,5 a 3,9 pontos a favor dos inibidores da colinesterase.

Apenas 46% dos ensaios clínicos randomizados discutiram a significância clínica dos seus



resultados, sendo que a maioria das medidas de significância clínica era baseada em opinião(40).

A revisão encomendada pelo *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*(41) a respeito dos efeitos dos inibidores da colinesterase sobre a cognição, qualidade de vida e efeitos adversos em pacientes com DA leve, moderada e grave, com o objetivo de fornecer critérios clínicos para a Inglaterra (40), concluiu que os 3 inibidores em doses mais elevadas mostraram benefício na função cognitiva, mas os efeitos do tratamento eram pequenos, na faixa de 3 a 4 pontos na escala ADAS-cog de 70 pontos(29).

A conclusão geral das revisões sistemáticas, mesmo considerando as limitações e os tamanhos de efeito, é a de que, para o tratamento da DA, os inibidores da colinesterase podem melhorar os sintomas primariamente nos domínios cognitivos e na função global, sendo indicados em demência leve a moderada. Inexiste diferença de eficácia entre os três medicamentos. A substituição de um fármaco por outro só é justificada pela intolerância ao medicamento, e não pela falta de resposta clínica.

Uma das limitações do uso destes medicamentos é sua tolerância, particularmente relacionada ao trato digestório, em que náusea e vômitos são muitas vezes limitantes. Para este fim, foi desenvolvido o sistema de aplicação transdérmico através de patch. Em uma análise de Lee JH e Seigny J (42) foi observado que pacientes de baixo peso eram particularmente suscetíveis a efeitos adversos gastrintestinais quando utilizavam a apresentação de cápsulas orais, mas não quando utilizavam patch. Em outro estudo (43) a tolerabilidade e incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos que utilizaram via oral e transdérmica, mas a preferência dos pacientes foi pela via transdérmica. Outros estudos também demonstraram semelhança entre as vias de administração(44), não sendo recomendado neste Protocolo.

A adição de memantina ao tratamento com rivastigmina transdérmico foi também avaliada em um ensaio clínico randomizado e demonstrou ausência de benefício(45). De maneira semelhante a risoglitazona, que também foi testada como terapia aditiva e foi ineficaz(46). Outro estudo avaliou pacientes com demência moderada a grave avaliando a efetividade de donepezila com ou sem memantina(47). Apesar de uma diferença estatisticamente significativa encontrada entre os grupos, esta diferença não foi clinicamente relevante (inferior a 2 pontos no MEEM). Pacientes com doença moderada a grave foram também avaliados em outro estudo que comparou donepezila nas doses de 10 mg e 23 mg, não sendo demonstrada diferença entre os grupos em eficácia com mais eventos adversos na grupo de alta dose(48).

Suplementação de vitamina B e ácido fólico foram também avaliados no tratamento de pacientes com demência baseados na hipótese de que a redução da homocisteína poderia se associar a redução da progressão. No estudo de Kwok e colaboradores(49) esta suplementação não se associou a qualquer benefício.

O uso de antipsicóticos foi avaliado no estudo CATIE-AD(50). Os 3 medicamentos avaliados – olanzapina, quetiapina e risperidona – se associaram a piora do declínio cognitivo.

A terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopáusicas foi avaliada em um estudo incluindo 43 mulheres com doença de Alzheimer leve a moderada. A taxa de interrupção precoce e perda de seguimento atingiu 49%, não tendo o artigo validade interna (51).

Considerando que a hipovitaminose D se associa ao desenvolvimento de demência, reposição desta vitamina juntamente com terapia insulínica foi avaliada em um estudo com pacientes com demência leve a moderada(52). Não foi observado benefício da terapia em relação a placebo.

O modafinil foi avaliado em um ensaio clínico para o tratamento da apatia em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada(53). Não foram observadas diferenças entre o grupo ativo e o grupo placebo. Também a doxiciclina e rifampicina demonstraram ausência de efeito em outro ensaio clínico randomizado(54).

Meta-análise de ginkgo biloba no tratamento de doença de Alzheimer, que inclui 5 estudos e 819 pacientes, demonstrou ausência de efeito sobre o MiniMental e sobre o ADAS-cog(55).

7.1 FÁRMACOS

- Donepezila: comprimidos de 5 e 10 mg
- Galantamina: cápsulas de liberação prolongada de 8, 16 e 24 mg
- Rivastigmina: cápsulas de 1,5; 3; 4,5 e 6 mg; solução oral de 2 mg/mL

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Donepezila:** Iniciar com 5 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4-6 semanas, devendo ser administrada ao deitar. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimentos.
- **Galantamina:** Iniciar com 8 mg/dia, por via oral, durante 4 semanas. A dose de manutenção é de 16 mg/dia por, no mínimo, 12 meses. A dose máxima é de 24 mg/dia. Como se trata de cápsulas de

liberação prolongada devem ser administradas uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos. Em insuficiência hepática ou renal moderada, a dose deve ser ajustada considerando a dose máxima de 16 mg/dia.

- **Rivastigmina:** Iniciar com 3 mg/dia por via oral. A dose pode ser aumentada para 6 mg/dia após 2 semanas. Aumentos subsequentes para 9 e para 12 mg/dia devem ser feitos de acordo com a tolerabilidade e após um intervalo de 2 semanas. A dose máxima é de 12 mg/dia. As doses devem ser divididas em duas administrações, junto às refeições. Não é necessário realizar ajuste em casos de insuficiência hepática ou renal, mas deve-se ter cautela na insuficiência hepática (administrar as menores doses possíveis).

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Somente devem ser mantidos em tratamento pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2.

O tratamento deve ser suspenso em três situações distintas(56):

- após 3-4 meses do início do tratamento, não havendo melhora ou estabilização da deterioração do quadro à reavaliação (por falta de benefício);
- mesmo que os pacientes estejam em tratamento contínuo, este deve ser mantido apenas enquanto o MEEM 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 escolaridade, abaixo do que não há qualquer evidência de benefício; e
- em casos de intolerância ao medicamento, situação em que pode-se substituir um medicamento por outro.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução na velocidade de progressão da doença;
- Melhora da memória e da atenção.

8 MONITORIZAÇÃO

Três a quatro meses após o início do tratamento, o paciente deve ser submetido a uma reavaliação. Após este período, ela deve ocorrer a cada 6 meses, para estimar o benefício e a necessidade de continuidade do tratamento pela avaliação clínica e realização do MEEM e da Escala CDR.

Donepezila

Os efeitos adversos mais comuns são insônia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, dispepsia, câibras musculares e fadiga. Menos comumente podem ocorrer cefaleia, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, síncope, bradicardia, artrite e equimoses.

Como a donepezila é metabolizada por enzimas hepáticas, a taxa do metabolismo pode ser aumentada por medicamentos que elevam a quantidade destas enzimas, como carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. Ao aumentar sua eliminação, estes fármacos podem reduzir os efeitos da donepezila. O cetoconazol mostrou bloquear as enzimas hepáticas que metabolizam donepezila. Desta forma, o uso concomitante de cetoconazol e donepezila pode resultar no aumento das concentrações de donepezila e, possivelmente, levar à maior ocorrência de efeitos adversos. Quinidina também demonstrou inibir as enzimas que metabolizam donepezila e podem piorar o perfil de efeitos adversos.

A donepezila deve ser usada com cautela em indivíduos com anormalidades supraventriculares da condução cardíaca ou naqueles em uso de fármacos que reduzam significativamente a frequência cardíaca, com história de convulsão de asma ou DPOC e com risco de úlcera.

Galantamina

Os efeitos adversos mais comuns incluem náusea, vômito, diarreia, anorexia, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, flatulência, tontura, cefaleia, depressão, fadiga, insônia e sonolência. Menos comuns são infecção do trato urinário, hematúria, incontinência, anemia, tremor, rinite e aumento da fosfatase alcalina. Devem ser monitorizadas as funções renal (creatinina) e hepática (ALT/AST).

Succinilcolina aumenta o bloqueio neuromuscular. Agentes colinérgicos podem apresentar



efeitos sinérgicos. Inibidores centrais da acetilcolinesterase podem aumentar o risco de sintomas piramidais relacionados aos antipsicóticos.

Galantamina deve ser usada com cautela em pacientes com atraso da condução cardíaca ou em uso de fármacos que atrasam a condução no nodo AS ou AV, com história de úlcera péptica, convulsão, doenças respiratórias graves e obstrução urinária.

Rivastigmina

Os efeitos mais comuns são tontura, cefaleia, náusea, vômito, diarreia, anorexia, fadiga, insônia, confusão e dor abdominal. Menos comumente podem ocorrer depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, síncope, hipertensão, dispepsia, constipação, flatulência, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica ou duodenal e erupções cutâneas.

Os agentes anticolinérgicos podem reduzir seus efeitos. Outras interações significativas não foram observadas.

A rivastigmina deve ser usada com precaução em pacientes com úlcera péptica, história de convulsão, alterações da condução cardíaca e asma.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes com suspeita de DA devem ser encaminhados para serviço especializado em Neurologia, Geriatria ou Psiquiatria, para diagnóstico da doença, que também pode ser feito por médico com treinamento na avaliação de demências.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Para dispensação dos medicamentos, é necessário relatório médico com descrição da apresentação da doença, evolução, sintomas neuropsiquiátricos apresentados e medicamentos empregados.

10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

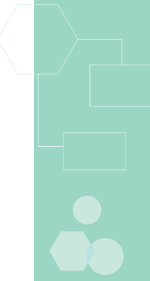
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991;240(4-5):218-22.
2. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol*. 2003;60(8):1119-22.
3. A W, B W. Health economical aspects of Alzheimer disease and its treatment. 2001:189-93.
4. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. *Neurology*. 2001;57(6):985-9.
5. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA*. 2001;285(6):739-47.
6. Herrera E, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8.
7. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(4):241-6.
8. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009;22(3):181-7.
9. Paul T. Costa J, T. Franklin Williams, Marilyn S. Albert, Nelson M. Butters, Marshal F. Folstein, Sid Gilman, Barry J. Gurland, Lisa P. Gwyther AH, et al. Recognition and Initial Assessment of Alzheimer's Disease and Related Dementias 1996.
10. PJ W. Genesis of Alzheimer's disease. *NEUROLOGY*. 1997.
11. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. *Science*. 1997;275(5300):630-1.
12. G McKeith a CMMb, Simon Lovestone c, Gordon Wilcock d e f g, Martin Rossor d e f g, Harry Cayton d e f

- g, Ian Ragan d e fg, S Humphries h i k l, D.J Betteridge h i k l, P.N Durrington j, D.J Galton h i k l, P Nicholls h i k l. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *LANCET*. 1996;347(9017):1775-6.
13. Hake AM. The treatment of Alzheimer's disease: the approach from a clinical specialist in the trenches. *Semin Neurol*. 2002;22(1):71-4.
 14. 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 Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1154-66.
 15. Fillit H, Cummings J. Practice guidelines for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease in a managed care setting: Part II--Pharmacologic therapy. *Alzheimer's Disease (AD) Managed Care Advisory Council. Manag Care Interface*. 2000;13(1):51-6.
 16. Doody RS. Clinical profile of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology*. 1999;45 Suppl 1:23-32.
 17. Birks J GE, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst*. 2000.
 18. Lilienfeld S. Galantamine--a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev*. 2002;8(2):159-76.
 19. Tariot P. Current status and new developments with galantamine in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(12):2027-49.
 20. 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 and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
 21. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1143-53.
 22. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-72.
 23. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Kochhann R, Schuh A, de Almeida VL, et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(3):210-7.
 24. Qizilbash N, Whitehead A, Higgins J, Wilcock G, Schneider L, Farlow M. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. *Dementia Trialists' Collaboration. JAMA*. 1998;280(20):1777-82.
 25. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Forciea MA, Hopkins R, Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):370-8.
 26. M T. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000.
 27. Birks J, RJ H. Donepezila for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
 28. Loy C, L. S. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. 2006.
 29. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984;141(11):1356-64.
 30. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
 31. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81.
 32. Washington DC. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 1987.
 33. Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(9):852-7.
 34. PC W, CM C. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of tacrina for Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1994.
 35. Agid Y, Dubbois B, Anad R, G G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Curr Ther Res*. 1998:837-45.
 36. Courtney C, Farrell D, Gray R, Hills R, Lynch L, Sellwood E, et al. Long-term donepezil treatment in

- 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*. 2004;363(9427):2105-15.
37. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):379-97.
 38. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ*. 2005;331(7512):321-7.
 39. Molnar FJ, Man-Son-Hing M, Fergusson D. Systematic review of measures of clinical significance employed in randomized controlled trials of drugs for dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3):536-46.
 40. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(1):17-28.
 41. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the Alzheimer's disease (amended). 2006.
 42. Lee JH, Sevigny J. Effects of body weight on tolerability of rivastigmine transdermal patch: a post-hoc analysis of a double-blind trial in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(1):58-62.
 43. Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobartt Vázquez AL, et al. Evaluation of the convenience of changing the rivastigmine administration route in patients with Alzheimer disease. *Neurologia*. 2011;26(5):262-71.
 44. Grossberg G, Meng X, Olin JT. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2011;26(1):65-71.
 45. Choi SH, Park KW, Na DL, Han HJ, Kim EJ, Shim YS, et al. Tolerability and efficacy of memantine add-on therapy to rivastigmine transdermal patches in mild to moderate Alzheimer's disease: a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1375-83.
 46. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, Davies J, Donovan C, Saunders AM, et al. Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):592-606.
 47. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893-903.
 48. Doody RS, Geldmacher DS, Farlow MR, Sun Y, Moline M, Mackell J. Efficacy and safety of donepezil 23 mg versus donepezil 10 mg for moderate-to-severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis in patients already taking or not taking concomitant memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(2-3):164-73.
 49. Kwok T, Lee J, Law CB, Pan PC, Yung CY, Choi KC, et al. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people. *Clin Nutr*. 2011;30(3):297-302.
 50. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry*. 2011;168(8):831-9.
 51. Wharton W, Baker LD, Gleason CE, Dowling M, Barnet JH, Johnson S, et al. Short-term hormone therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):495-505.
 52. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;26(3):477-84.
 53. Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(6):796-801.
 54. Molloy DW, Standish TI, Zhou Q, Guyatt G, Group DS. A multicenter, blinded, randomized, factorial controlled trial of doxycycline and rifampin for treatment of Alzheimer's disease: the DARAD trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(5):463-70.
 55. Yang Z, Li WJ, Huang T, Chen JM, Zhang X. Meta-analysis of Ginkgo biloba extract for the treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*. 2011;6(15):1125-9.
 56. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(3):351-69.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

DONEPEZILA, GALANTAMINA, RIVASTIGMINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **donepezila, galantamina e rivastigmina**, indicadas para o tratamento de **doença de Alzheimer**.

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

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

- redução na velocidade de progressão da doença e
- melhora da memória e da atenção.

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

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso destes medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- **efeitos adversos da donepezila mais comuns:** insônia, náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, dispepsia, câibras musculares, cansaço; menos comuns: dor de cabeça, sonolência, tontura, depressão, perda de peso, sonhos anormais, aumento da frequência urinária, desmaios, bradicardia, artrite e manchas roxas na pele;
- **efeitos adversos da galantamina mais comuns:** náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, dispepsia, gases, tontura, dor de cabeça, depressão, cansaço, insônia e sonolência; menos comuns: infecção do trato urinário (com sangue na urina), incontinência urinária, anemia, tremor, rinite e problemas hepáticos;
- **efeitos adversos da rivastigmina mais comuns:** tontura, dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia, perda de apetite, cansaço, insônia, confusão mental e dor abdominal; menos comuns: depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, desmaios, hipertensão, dispepsia, prisão de ventre, gases, perda de peso, infecção do trato urinário, fraqueza, tremor, angina, úlcera gástrica ou duodenal e erupções cutâneas;
- são medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida aos fármacos;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

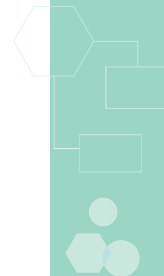
Estou ciente de que o medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () donepezila
- () galantamina
- () rivastigmina



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

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



MINIEXAME DO ESTADO MENTAL - MEEM

ORIENTAÇÃO

* Qual é o (ano) (estação ou horário) (dia semana) (dia mês) e (mês)?

* Onde estamos (país) (estado) (cidade) (rua/local) (andar)?

REGISTRO

* Dizer três palavras: **PENTE RUA AZUL**. Pedir para prestar atenção, pois terá que repetir mais tarde. Pergunte pelas três palavras após tê-las nomeado. Repetir até que repita corretamente e anotar número de vezes: ____

ATENÇÃO E CÁLCULO

* Subtrair: $100 - 7$ (5 tentativas: $93 - 86 - 79 - 72 - 65$)

EVOCÇÃO

* Perguntar pelas 3 palavras anteriores

LINGUAGEM

* Identificar lápis e relógio de pulso

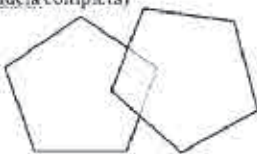
* Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá".

* Seguir o comando de três estágios: "Pegue o papel com a mão D, dobre ao meio e ponha no chão".

* Ler 'em voz baixa' e executar: **FECHE OS OLHOS**

* Escrever uma frase (um pensamento, ideia completa)

* Copiar o desenho:



TOTAL:

Estação do ano é utilizada no sul do Brasil.
Horário (com tolerância de 1 hora para mais e para menos) é utilizado nas demais regiões.
Rua é usado para visitas domiciliares.
Local para consultas no hospital ou outra instituição

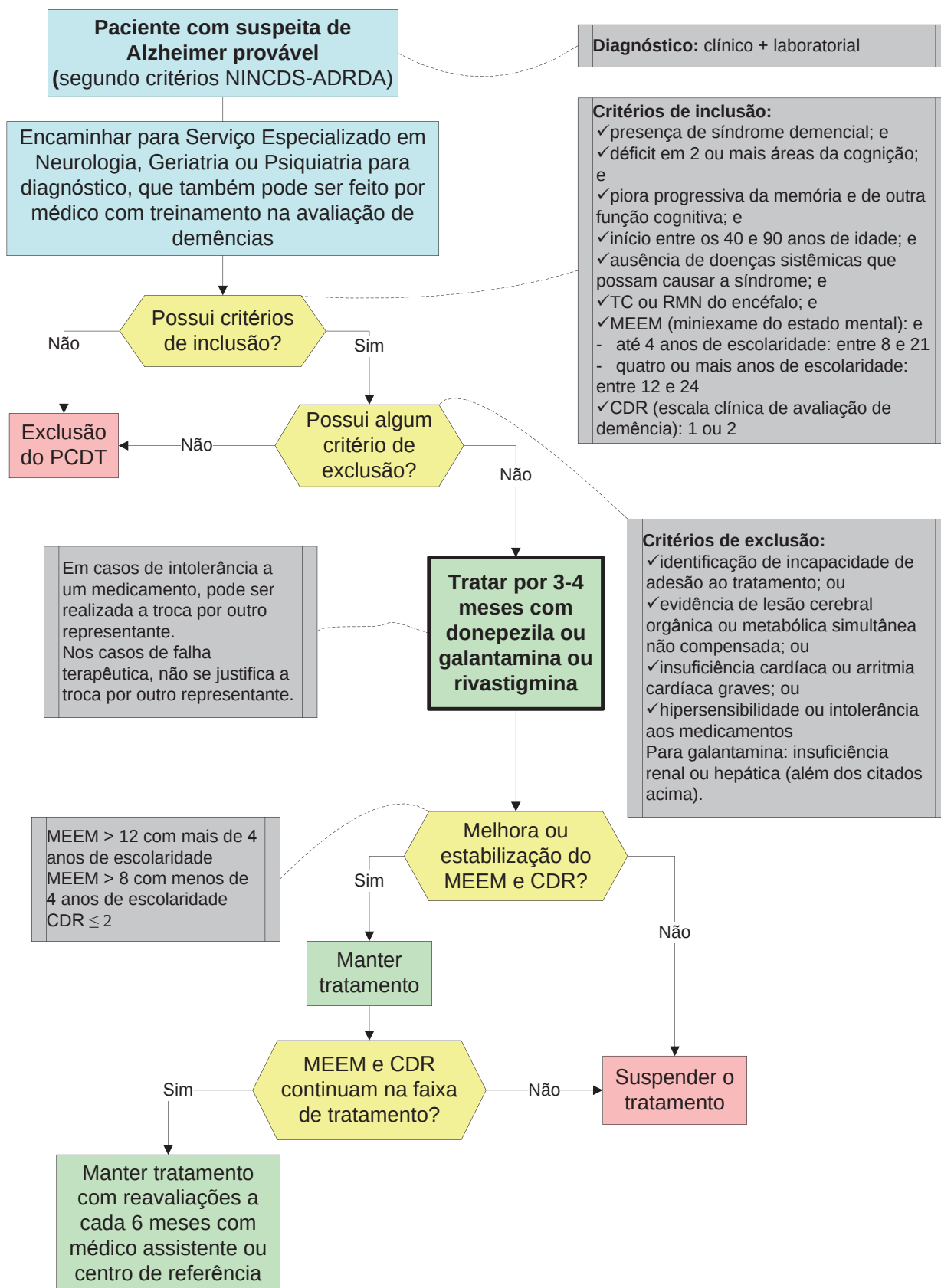
ESCALA CDR: CAIXA DE ESCORES PARA ESCORE FINAL

	SAUDÁVEL CDR 0	DEM. QUESTIONÁVEL CDR 0,5	DEMÊNCIA LEVE CDR 1	DEMÊNCIA MODERADA CDR 2	DEMÊNCIA GRAVE CDR 3
MEMÓRIA	Sem perda de memória, ou apenas esquecimento discreto e inconsistente.	Esquecimento leve e consistente; lembrança parcial de eventos; “esquecimento benigno”.	Perda de memória moderada, mais acentuada para fatos recentes; o <i>deficit</i> interfere com atividades do dia-a-dia.	Perda de memória grave; apenas material <i>muito</i> aprendido é retido; materiais novos são rapidamente perdidos.	Perda de memória grave; apenas fragmentos permanecem.
ORIENTAÇÃO	Plenamente orientado.	Plenamente orientado.	Dificuldade moderada com as relações de tempo; orientado no espaço no exame, mas pode ter desorientação geográfica em outros locais.	Geralmente desorientado.	Orientação pessoal apenas.
JULGAMENTO E SOLUÇÃO DE PROBLEMAS	Resolve bem problemas do dia-a-dia, juízo crítico é bom em relação ao desempenho passado.	Leve comprometimento na solução de problemas, semelhanças e diferenças.	Dificuldade moderada na solução de problemas, semelhanças e diferenças; julgamento social geralmente mantido.	Gravemente comprometido para solução de problemas, semelhanças e diferenças. Juízo social geralmente comprometido.	Incapaz de resolver problemas ou de ter qualquer juízo crítico.
ASSUNTOS NA COMUNIDADE	Função independente na função habitual de trabalho, compras, negócios, finanças, e grupos sociais.	Leve dificuldade nestas atividades.	Incapaz de funcionar independentemente nestas atividades, embora ainda possa desempenhar algumas; pode parecer normal à avaliação superficial	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece suficientemente bem para ser levado a atividades fora de casa	Sem possibilidade de desempenho fora de casa. Parece muito doente para ser levado a atividades fora de casa.
LAR E PASSATEMPO	Vida em casa, passatempos, e interesses intelectuais mantidos.	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais levemente afetados.	Comp. leve, mas evidente em casa; abandono das tarefas + difíceis; passatempos e interesses mais complicados são também abandonados.	Só realiza as tarefas mais simples. Interesses muito limitados e pouco mantidos.	Sem qualquer atividade significativa em casa.
CUIDADOS PESSOAIS	Plenamente capaz.	Plenamente capaz.	Necessita de assistência ocasional.	Requer assistência no vestir e na higiene.	Muito auxílio nos CP. Em geral incontinente.

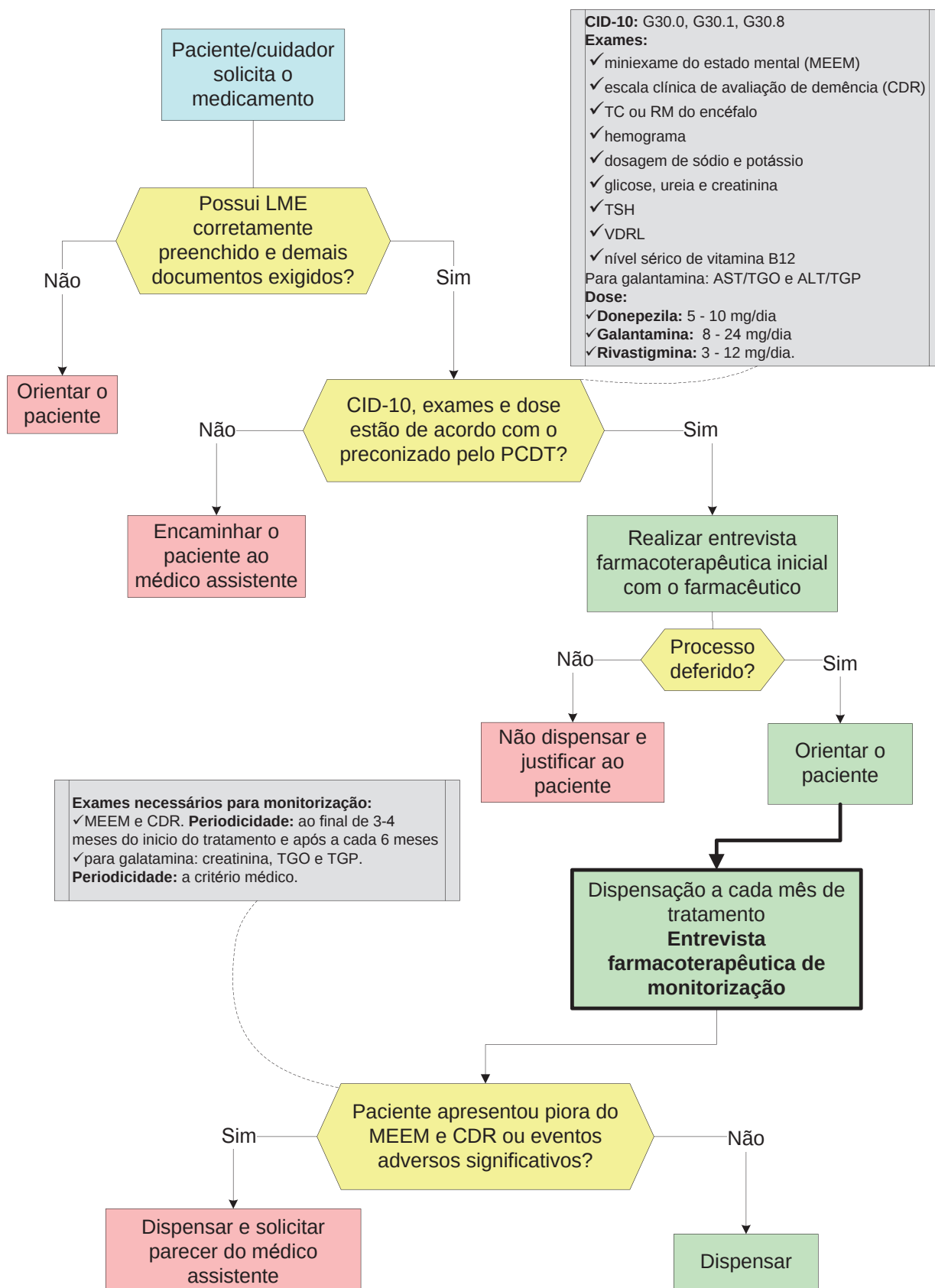


FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

DOENÇA DE ALZHEIMER



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE DONEPEZILA, GALANTAMINA E RIVASTIGMINA DOENÇA DE ALZHEIMER



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
DOENÇA DE ALZHEIMER
1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o grau de escolaridade? _____

2.2 Qual o escore do MEEM?

☐ 12 - 24 → Critério de inclusão para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade☐ 8 - 21 → Critério de inclusão para pacientes com menos de 4 anos de escolaridade☐ Nenhum dos anteriores → critério de exclusão

2.3 Qual o escore da escala CDR?

☐ 1 - 2 → Critério de inclusão☐ Outro → Critério de exclusão

2.4 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não☐ sim → Quais? _____

(critério de exclusão: insuficiência cardíaca ou arritmia cardíaca graves; evidência de lesão cerebral orgânica ou metabólica simultânea não compensada. Para galantamina: contraindicada em casos de insuficiência hepática ou renal graves)

2.6 Quais os medicamentos já utilizados para a doença de Alzheimer?

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

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

2.8 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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

Escores	Inicial	3º mês	9º mês	15º mês
Data prevista				
Data				
MEEM				
CDR				

3.1 Apresentou melhora ou estabilização do MEEM e da CDR?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (critério para suspensão do tratamento)

sim → Dispensar

Para galantamina

Exames*	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Data prevista					
Data					
Creatinina					
TGO/AST					
TGP/ALT					

* A periodicidade dos exames fica a critério médico.

3.2 Para galantamina: exames laboratoriais com alterações significativas?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**DOENÇA DE ALZHEIMER**
☐ DONEPEZILA ☐ GALANTAMINA ☐ RIVASTIGMINA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença neurológica que afeta o comportamento, a memória e o entendimento, com prejuízo da qualidade de vida como um todo.
- Muitas vezes os sintomas desta doença são confundidos com problemas da idade ou estresse.
- Afeta geralmente pessoas com mais de 65 anos.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos melhoram a memória e a atenção, retardando a piora da doença.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas sem mastigar ou abrir, com ajuda de um líquido.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome assim que lembrar. Não tome a dose dobrada para compensar a que foi esquecida.
- Procure tomar o medicamento logo após as refeições.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

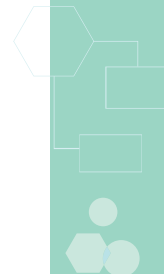
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, tonturas, dor na barriga, azia, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com seu médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Tome bastante água durante o tratamento, no mínimo 2 litros por dia.



8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

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 DO SUS.



DOENÇA DE PAGET — OSTEÍTE DEFORMANTE

Portaria SAS/MS nº 456, de 21 de maio de 2012.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram efetuadas buscas nas bases Medline/Pubmed e Cochrane em 18/08/2011.

Na base Medline/Pubmed, a busca foi realizada pelos termos “Osteitis Deformans”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh], restringindo-se a estudos em humanos, em língua inglesa, portuguesa ou espanhola e limitando-se a ensaios clínicos randomizados ou meta-análises. Resultaram 33 artigos.

Na base Cochrane, a busca com os termos Osteitis Deformans ou Paget disease of bone não encontrou revisões sistemáticas.

Todos os artigos foram revisados, e os ensaios clínicos randomizados avaliando intervenções para o tratamento da condição foram utilizados na elaboração deste protocolo.

Também foram incluídos outros artigos não indexados de relevância e consultados o UpToDate, versão 19.2 (www.uptodateonline.com) e livros-texto da área.

2 INTRODUÇÃO

Doença de Paget (DP), também conhecida como osteíte deformante (Osteitis Deformans), é uma doença óssea hipermetabólica que acomete um (monostótica) ou mais (poliostótica) ossos e se caracteriza por áreas de reabsorção óssea aumentada mediada por osteoclastos, seguida de reparo ósseo osteoblástico desorganizado. Como consequência deste processo, há desestruturação da arquitetura nos tecidos ósseos acometidos, o que resulta em aumento de volume e maior fragilidade óssea, que podem se manifestar com dor, fraturas, deformidades ou compressão de estruturas vasculares e nervosas¹. Transformação neoplásica das lesões (especialmente osteossarcoma) ocorre raramente (menos de 1% dos pacientes) (1-3).

Entretanto, cabe ressaltar que a maioria dos pacientes com DP é assintomática, tendo diagnóstico incidental por meio de achados em exames radiológicos ou por níveis elevados de fosfatase alcalina no soro. Nos pacientes sintomáticos, os principais achados são dor e deformidades ósseas. A doença costuma acometer ossos do crânio, pelve, vértebras, fêmur e tíbia (1).

A incidência de DP aumenta com a idade, e dados de estudos de prevalência estimam acometimento de cerca de 1% em pacientes adultos na população brasileira (em estudo realizado no estado de Minas Gerais) e de fora do Brasil (1-4).

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

- M88.0 - Doença de Paget do crânio
- M88.8 - Doença de Paget de outros ossos

4 DIAGNÓSTICO

A DP é frequentemente descoberta por achados incidentais, como aumento da fosfatase alcalina em pacientes sem doenças hepatobiliares ou outras doenças ósseas, ou por alterações sugestivas de DP em exame radiológico (1).

Consultores: José Miguel Dora, Tânia Weber Furlanetto, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Luciana Costa Xavier

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

A maioria dos pacientes é assintomática. Quando presentes, as manifestações clínicas mais frequentes são dores e deformidades ósseas, que podem se manifestar por fraturas ou compressão de estruturas adjacentes (por exemplo, nervo e vasos sanguíneos) (1-5).

Em decorrência do hipermetabolismo tecidual, pode haver calor e rubor sobre os ossos acometidos. Cefaleia, perda auditiva por comprometimento do osso temporal, compressão de raízes nervosas ou medula espinhal por envolvimento da coluna vertebral são complicações que ocorrem na DP. Insuficiência cardíaca de alto débito e transformação neoplásica das lesões são manifestações muito raras da doença (1-5).

4.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Dosagem de fosfatase alcalina no soro, que é o principal marcador de atividade da doença, deve ser realizada inicialmente. Dosagens de cálcio sérico para descartar hiperparatireoidismo e exclusão de doenças hepatobiliares com avaliação de aspartato-aminotransaminase (AST/TGO), alanina-aminotransferase (ALT/TGP) e bilirrubinas total e frações são recomendadas (1). Nos pacientes com hipercalcemia, o paratormônio (PTH) deve ser dosado para afastar-se hiperparatireoidismo.

4.3 EXAMES DE IMAGEM

A cintilografia óssea permite verificar a extensão da doença, localizando áreas de aumento da atividade metabólica. As áreas acometidas devem ser radiografadas. Os achados característicos são hiperostose (aumento da espessura da cortical), osteoesclerose (desorganização e espessamento das trabéculas) e expansão óssea, sendo necessário a presença de pelo menos um dos achados (1-5). Tomografia computadorizada e ressonância magnética nuclear podem auxiliar na avaliação de complicações associadas à DP, como compressão de estruturas vasculares ou nervosas, mas não são utilizadas rotineiramente na avaliação de pacientes com DP (6).

4.4 BIÓPSIA ÓSSEA/EXAME ANATOMOPATOLÓGICO

A biópsia óssea é muito raramente necessária, estando indicada apenas quando houver incerteza quanto ao diagnóstico (por exemplo, quando neoplasia for um diagnóstico alternativo possível) (1). Os achados anatomopatológicos de DP são arquitetura óssea desorganizada com grupamentos de osteoclastos grandes e hipermultinucleados (1).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico radiológico de DP e pelo menos um dos seguintes critérios:

- fosfatase alcalina no soro acima do valor de referência;
- hipercalcemia com PTH normal/baixo;
- dor óssea em área acometida;
- síndrome neurológica ou vascular decorrente de compressão por tecido ósseo acometido;
- acometimento de ossos longos em membros inferiores, da base do crânio e de vértebras, comprovado por exame de imagem;
- fratura óssea em tecido acometido; ou
- plano de intervenção cirúrgica em tecido ósseo acometido.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem um dos seguintes critérios:

- aumento do cálcio sérico (hipercalcemia) e PTH acima do limite superior do valor de referência dos métodos; ou
- intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso do respectivo medicamento preconizado neste protocolo.

7 TRATAMENTO

O tratamento da DP tem por objetivo melhorar os sintomas de dor e evitar complicações crônicas decorrentes de compressão de estruturas adjacentes ou fraturas ósseas, sendo feito com bisfosfonados, orais ou

intravenosos (IV), ou calcitonina. Para o controle da dor, paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) também podem ser utilizados.

Apesar de não existirem comparações diretas entre calcitonina e bisfosfonados no tratamento da DP, os bisfosfonados alendronato, pamidronato ou risedronato são os mais empregados no controle da atividade da doença.

Em ensaio clínico randomizado, o uso de alendronato foi superior ao do placebo no controle da atividade da DP, aferida por redução nos níveis de fosfatase alcalina e melhora radiológica (7). Da mesma forma, risedronato (8) e pamidronato (9) também se mostraram efetivos no controle da atividade da doença, e risedronato foi superior ao bisfosfonado de primeira geração etidronato no controle de sintomas dolorosos e da atividade da doença (10).

Ensaio clínico randomizado, comparando o uso de alendronato oral ou pamidronato intravenoso no controle da DP, demonstrou superioridade do alendronato sobre pamidronato no controle da atividade da doença em 1 ano de seguimento (86% versus 56%, $p = 0,02$) (11).

Outro ensaio clínico randomizado comparou duas estratégias de uso de bisfosfonados no tratamento de pacientes com DP sintomática: normalização da fosfatase alcalina ou melhora da dor óssea (12). Nesse estudo, ao longo de 3 anos de seguimento, apesar de menores níveis de fosfatase alcalina no grupo de tratamento baseado em parâmetros bioquímicos, não houve diferenças entre as duas estratégias com respeito a fraturas, necessidade de cirurgias ortopédicas, qualidade de vida, dor óssea ou modificação da audição. Embora sejam necessários estudos com tempo de seguimento maior, o trabalho de Langston e colaboradores (12) sugere que os critérios bioquímicos não devam ser os desfechos a serem buscados no tratamento de pacientes com DP.

Com base no acima exposto, recomenda-se que o tratamento para DP em atividade seja preferencialmente feito com bisfosfonados orais, devendo serem levadas em consideração a função renal e a tolerância do paciente. Nos pacientes com contraindicação aos bisfosfonados orais em função de dismotilidade esofágica ou impossibilidade de manter ortostase após ingestão dos comprimidos, o bisfosfonado intravenoso (pamidronato) deve ser a terapia de escolha. Como os bisfosfonados não devem ser administrados a pacientes com insuficiência renal (DCE abaixo de 30 ml/min/1,73 m²), para eles a calcitonina constitui o tratamento de escolha.

Antes de iniciar o tratamento com bisfosfonados, é importante que se garanta o aporte adequado de cálcio e vitamina D, o que é alcançado com reposição de comprimidos de carbonato de cálcio associado a colecalciferol (5).

7.1 FÁRMACOS

- Alendronato: comprimidos de 10 mg
- Risedronato: comprimidos de 5 mg
- Pamidronato: frasco ampola de 30 mg
- Calcitonina: solução injetável em ampola de 50 UI e 100 UI e aerossol nasal em frasco de 200 UI
- Carbonato de cálcio mais colecalciferol: comprimidos de 500 mg mais 400 UI ou 600 mg mais 400 UI

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Alendronato: 40 mg por via oral, em dose única diária, por 6 meses. Deve ser ingerido pela manhã, meia hora antes da refeição, com um copo cheio de água. O paciente deve ficar de pé por no mínimo 30 minutos após a administração do medicamento.

Risedronato: 30 mg por via oral, em dose única diária, por 2 meses. Deve ser ingerido pela manhã, meia hora antes da refeição, com um copo cheio de água. O paciente deve ficar de pé por no mínimo 30 minutos após a administração do medicamento.

Pamidronato: 30 a 90 mg por via intravenosa. A dose é de 30 mg em administração única e doses maiores (até 90 mg) fracionadas ao longo de 2-3 dias.



Calcitonina: 50-100 UI por via subcutânea ou 200 UI por via inalatória nasal, diariamente ou 3 vezes por semana por 6 a 18 meses.

Carbonato de cálcio mais colecalciferol: 1.500 mg de carbonato de cálcio mais 600 UI/dia ou 1.200 UI/dia por via oral de colecalciferol por 6 meses (equivalente a 3 comprimidos de ambas apresentações do medicamento).

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO

Após completar cada ciclo de tratamento, que varia em duração para cada medicamento, os pacientes que persistirem com doença ativa são candidatos a novo ciclo (ou vez ou mais), mantendo-se o acompanhamento a cada 3 a 6 meses. Nos pacientes com doença estável, o acompanhamento pode ser espaçado para intervalos de 6 a 12 meses.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento da DP tem por objetivo melhorar os sintomas e evitar complicações crônicas, tais como fraturas e compressão de estruturas neurovasculares.

8 MONITORIZAÇÃO

No acompanhamento dos pacientes com DP, a avaliação clínica deve receber especial atenção para investigação e prevenção de fraturas, deformidades ósseas e sinais de comprometimento de vasos e nervos. A dosagem de fosfatase alcalina deve ser realizada a cada 3 a 6 meses. Pacientes sintomáticos ou com sinais de atividade da doença são candidatos a novos ciclos de tratamento.

Quando houver suspeita de acometimento de novos sítios, deve ser realizado exame radiológico da região. Nos casos de aumento de volume ósseo, apesar de raro, deve ser realizada investigação com exame de imagem para exclusão de transformação neoplásica, devendo ser considerada biópsia do osso.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O acompanhamento dos pacientes deve ser feito por toda a vida.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Whyte MP. Clinical practice. Paget's disease of bone. N Engl J Med. 2006;355(6):593-600.
2. Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. Br Med J. 1977;1(6070):1181-3.
3. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. N Engl J Med. 1997;336(8):558-66.
4. Cunha U, Moura A. Prevalência da doença de Paget em idosos não institucionalizados Rev Med Minas Gerais. 1993;3(3):134-5.
5. Kelepouris K. Clinical manifestations and diagnosis of Paget disease of bone [Internet]. UpToDate. 2012 Jan 26. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-paget-disease-of-bone>
6. Lorenzo J, Canalis E, Raisz L. Metabolic Bone Disease. In: Melmed S, Polonsky KS, P Reed Larsen, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: Saunders; 2008.

7. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med.* 1996;101(4):341-8.
8. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC, Jr., Lang R, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 1998;13(6):1032-8.
9. Gutteridge DH, Retallack RW, Ward LC, Stuckey BG, Stewart GO, Prince RL, et al. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget's disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study. *Bone.* 1996;19(4):387-94.
10. Miller PD, Brown JP, Siris ES, Hoseyni MS, Axelrod DW, Bekker PJ. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med.* 1999;106(5):513-20.
11. Walsh JP, Ward LC, Stewart GO, Will RK, Criddle RA, Prince RL, et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *Bone.* 2004;34(4):747-54.
12. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, MacLennan GS, Selby PL, Ralston SH. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):20-31.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

RISEDRONATO, PAMIDRONATO, CALCITONINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **risedronato, pamidronato e calcitonina**, indicados para o tratamento da **doença de Paget – osteíte deformante**.

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

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

- melhora dos sintomas;
- prevenção de complicações.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- **efeitos adversos mais comuns do risedronato:** dores abdominais, náuseas, diarreia, gases, dor no estômago, depressão, tonturas, insônia, ansiedade, dores nos músculos, câibras, formigamentos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, vermelhidão e coceira na pele, infecções em geral;
- **efeitos adversos mais comuns do pamidronato:** febre, cansaço, sonolência ou insônia, náuseas, prisão de ventre, aftas, aumento da pressão arterial, aumento dos batimentos do coração, desmaios, diminuição das células brancas e plaquetas no sangue, infecções e reações no local de aplicação do medicamento;
- **efeitos adversos mais comuns da calcitonina:** náuseas, diarreia, prisão de ventre, gases, dor no estômago, perda de apetite, calorões, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, chiado no peito, tonturas, aumento do volume de urina, infecções, dores em geral, sangramento e irritação nasal, formação de crostas no nariz (quando administrado por essa via), espirros, reações no local de aplicação do medicamento (quando administrado pela via subcutânea), reações alérgicas, vermelhidão na pele, fraqueza;
- medicamentos estão contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

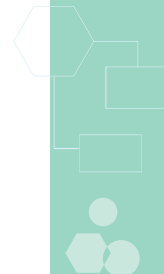
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () risedronato
- () pamidronato
- () calcitonina



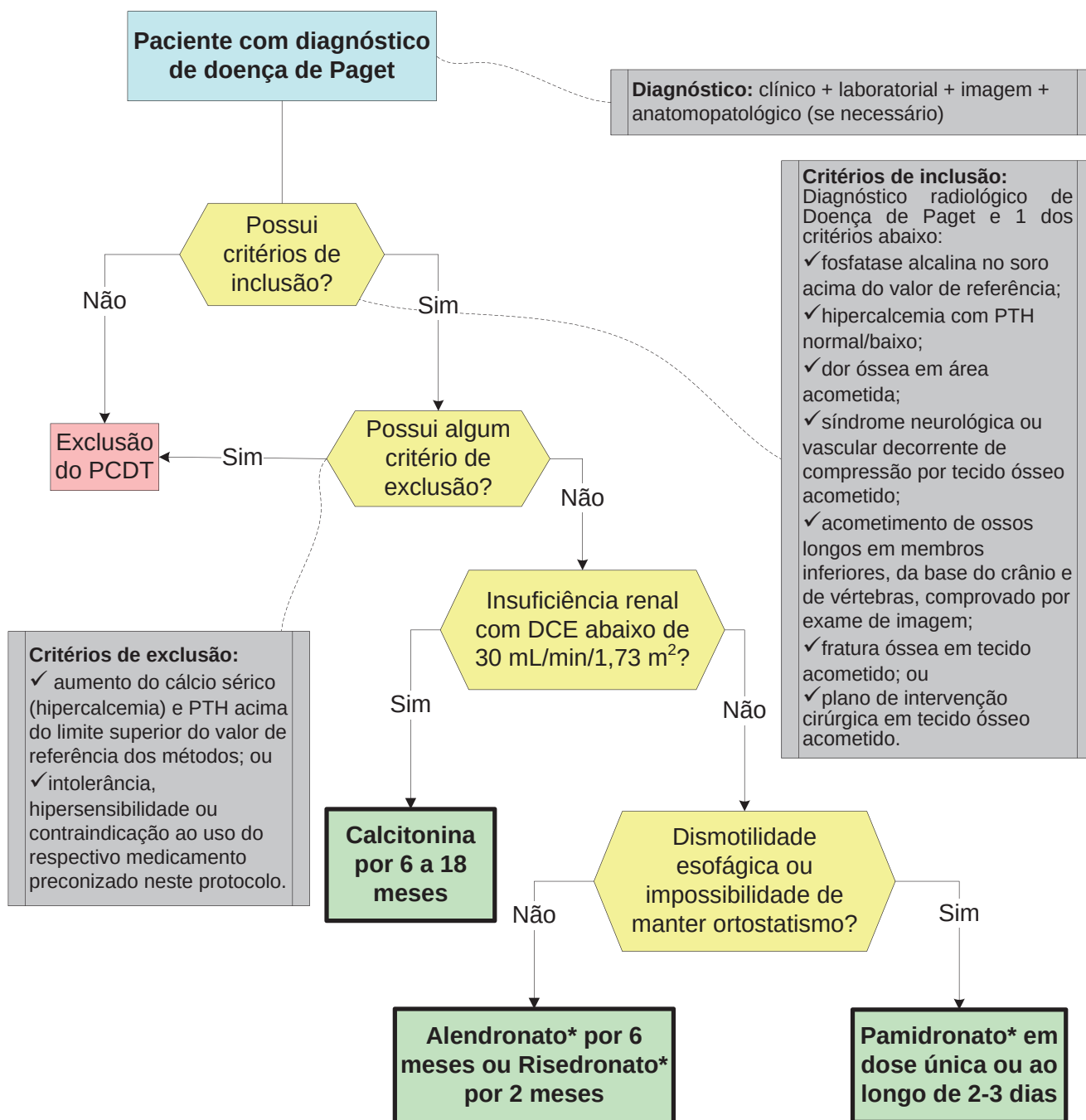
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
 Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
 Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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



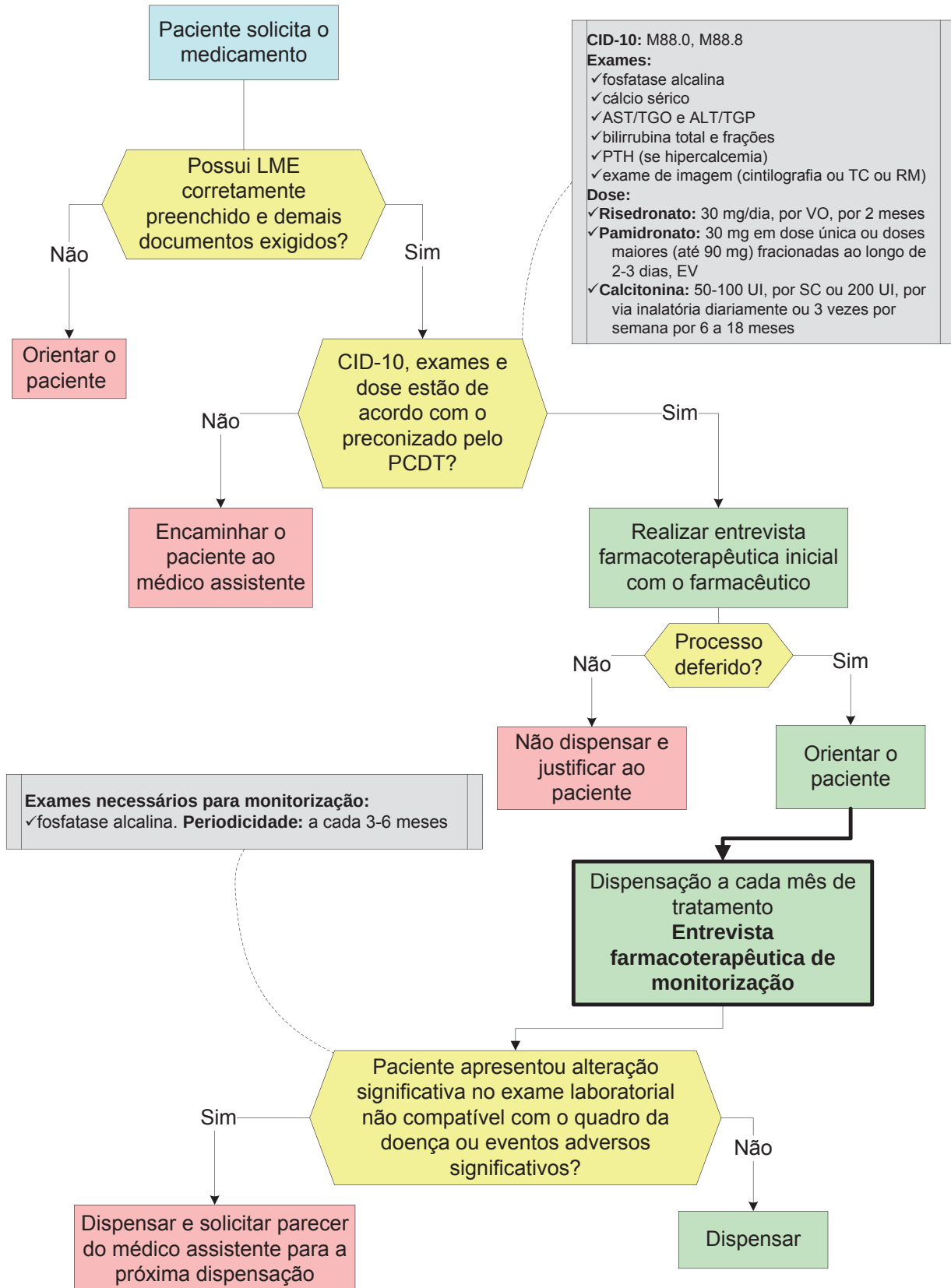
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

DOENÇA DE PAGET - OSTEÍTE DEFORMANTE

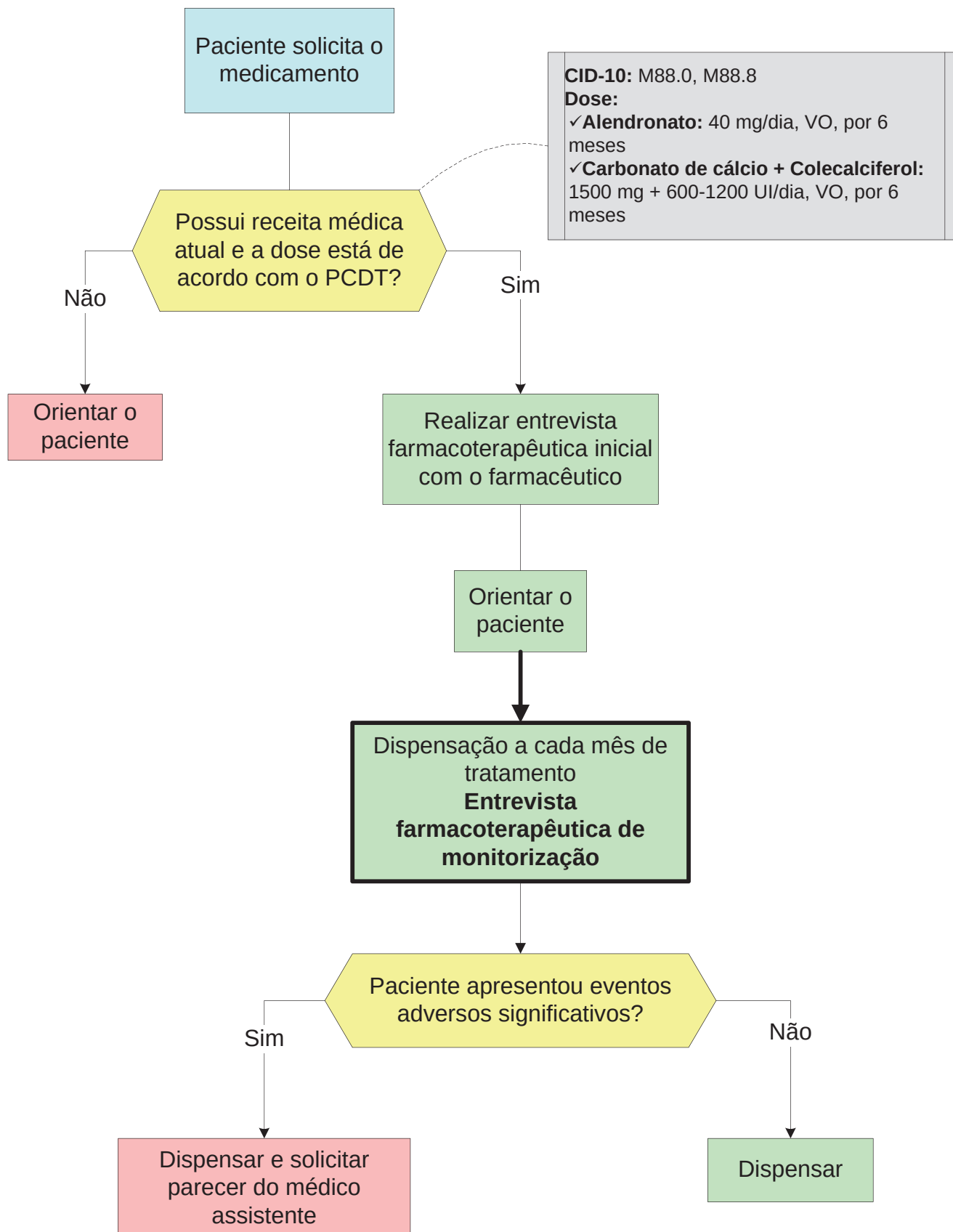


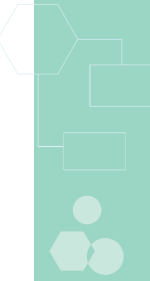
*Antes de iniciar o tratamento com bisfosfonados, é importante que se garanta o aporte adequado de cálcio e vitamina D, o que é alcançado com reposição de comprimidos de carbonato de cálcio associado a colecalciferol

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE RISEDRONATO, PAMIDRONATO, CALCITONINA DOENÇA DE PAGET - OSTEÍTE DEFORMANTE



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ALENDRONATO, CARBONATO DE CÁLCIO + COLECALCIFEROL
DOENÇA DE PAGET - OSTEÍTE DEFORMANTE**





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

DOENÇA DE PAGET - OSTEÍTE DEFORMANTE

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Para alendronato: possui condições de manter ortostatismo por pelo menos 30 minutos após uso do medicamento?

☐ não → Encaminhar ao médico assistente para avaliar o uso das outras opções terapêuticas

☐ sim

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

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

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

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais

	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Data prevista					
Data					
Fosfatase alcalina					

3.1 Houve redução da fosfatase alcalina em relação ao exame anterior?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

DOENÇA DE PAGET - OSTEÍTE DEFORMANTE

- ☐ RISEDRONATO ☐ PAMIDRONATO ☐ CALCITONINA
☐ ALENDRONATO ☐ CARBONATO DE CÁLCIO + COLECALCIFEROL

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É uma doença na qual os ossos ficam mais frágeis, podendo haver dores, deformidades e em alguns casos fraturas. Entretanto às vezes não ocorre nenhum tipo de sintoma, sendo a doença descoberta na realização de exames de sangue.

2 MEDICAMENTO

- Os medicamentos não curam a doença, porém melhoram os sintomas e evitam complicações, como as fraturas.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

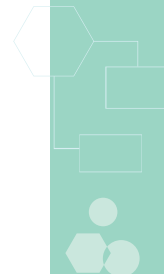
- Conserve o medicamento na embalagem original, bem fechado.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- Calcitonina: guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **Alendronato e Risedronato:** tome o comprimido com um copo cheio de água, em jejum, sem mastigar ou triturar. Após a tomada do comprimido fique pelo menos 30 minutos sem se deitar.
- **Carbonato de cálcio + colecalciferol:** tome o comprimido com água, sem mastigar ou triturar, de preferência durante as refeições.
- **Pamidronato:** deve ser aplicado por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional da enfermagem. Avise imediatamente se o medicamento cair na sua pele ou espirrar em seus olhos ou se você sentir dor quando da punção da agulha na veia.
- **Calcitonina:** pode ser usada pela via subcutânea ou pela via inalatória nasal. A via empregada deve ser definida pelo seu médico. Observe as normas básicas para aplicação da injeção ou inalação pelo nariz. Antes de começar a usar procure orientação de um profissional de enfermagem, médico ou farmacêutico.
- Tome exatamente a dose prescrita e nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor abdominal, inchaço na barriga, náuseas, azia, úlceras no esôfago, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.



6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Calcitonina: recomenda-se a realização de teste cutâneo para avaliação de hipersensibilidade em pacientes que estão fazendo uso do medicamento pela primeira vez. Converse com seu médico para realização deste teste.
- Antes de iniciar o tratamento com bisfosfonados (alendronato, risedronato ou pamidronato) ou calcitonina é importante que se garanta a quantidade adequada de cálcio e vitamina D no organismo, o que deve ser alcançado com o uso de comprimidos de carbonato de cálcio + colecalciferol.
- Não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, deve-se avisar imediatamente ao seu médico.

8 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 interromper o tratamento.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

PARA CALCITONINA:

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



DOENÇA DE WILSON

Portaria SAS/MS nº 1.318, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos da doença de Wilson, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed e Cochrane e selecionados para avaliação meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplocegos publicados até 01/11/2010.

Na base Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia “Hepatolenticular Degeneration” [Mesh] limitada a Humans, Clinical Trial. Das 40 referências encontradas, apenas um ensaio clínico foi evidenciado. Na base Cochrane, utilizou-se a expressão Hepatolenticular Degeneration. Meta-análise sobre doença de Wilson não foi encontrada.

Foram consultados ainda o UpToDate, versão 17.3, no site <http://www.uptodateonline.com>, livros-texto e artigos não indexados para a elaboração deste Protocolo.

Em 19/09/13 foi atualizada a busca. Na base Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia “Hepatolenticular Degeneration” [Mesh] usando como filtros estudos em humanos, estudos clínicos, ensaios clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises, e língua inglesa. Foram localizados 6 estudos.

Na base EMBASE, utilizando-se os termos ‘hepatolenticular degeneration’ OR ‘wilson disease’ e restringindo-se para estudos em humanos, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos clínicos controlados, foram localizados 3 estudos.

Na base Cochrane, utilizando-se a expressão “hepatolenticular degeneration”, não foi localizada revisão sistemática sobre o tema.

Todos os estudos localizados tiveram seus resumos revisados. Foram excluídos estudos que não correspondiam aos critérios de busca, estudos com desfechos não clínicos, estudos avaliando terapêuticas não registradas no Brasil. A atualização da busca não resultou na inclusão de novos estudos.

2 INTRODUÇÃO

A doença de Wilson (DW) é uma doença genética com manifestações clínicas consequentes a um defeito no metabolismo do cobre, o que leva a seu acúmulo. Descrita pela primeira vez por Kinneir Wilson(1) em 1912, caracteriza-se por ter uma herança autossômica recessiva. O gene envolvido é o ATP7B, situado no braço longo do cromossomo 13. Aproximadamente 1 em 30.000 indivíduos é homozigoto para a doença; os heterozigotos não a desenvolvem, não necessitando, portanto, ser tratados. O gene ATP7B, 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. Existem diversos tipos de mutações neste gene que podem causar a DW(2).

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 sistema de Golgi e é fundamental para o transporte de cobre através das membranas das organelas intracelulares. Ausência ou função diminuída do ATP7B reduz a excreção hepática de cobre e causa acúmulo do metal na DW(2).

A ceruloplasmina é uma glicoproteína sintetizada no fígado e contém 6 átomos de cobre por molécula. O defeito no transporte intracelular acarreta 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

Consultores: Guilherme Becker Sander, Carlos Roberto de Mello Rieder, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Mileine Mosca e Luciana Costa Xavier

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

nível circulante desta glicoproteína nos pacientes com DW está reduzido(2).

Quando a capacidade de acúmulo de cobre no fígado é excedida ou quando há dano hepatocelular, ocorre liberação de cobre na circulação, elevando-se o nível de cobre sérico não ligado à ceruloplasmina. Este cobre circulante deposita-se em tecidos extra-hepáticos. Um dos principais locais de deposição é o cérebro, causando dano neuronal e sendo responsável pelas manifestações neurológicas e psiquiátricas da DW(2).

As manifestações clínicas devem-se, principalmente, ao acometimento hepático e do sistema nervoso central(2), sendo extremamente variáveis(4). Sem tratamento, a doença evolui para insuficiência hepática, doença neuropsiquiátrica, falência hepática e morte. As manifestações hepáticas podem variar de um quadro assintomático até cirrose descompensada. Alguns casos podem se apresentar como hepatite fulminante (4). As manifestações clínicas do sistema nervoso central podem, em algumas situações, ser a forma de apresentação da doença. Os sinais e sintomas mais frequentes são anormalidades motoras similares às da doença de Parkinson, incluindo distonia, hipertonia, rigidez, tremores e disartria. Até 20% dos pacientes podem ter sintomas exclusivamente psiquiátricos, muito variáveis, incluindo depressão, fobias, comportamento compulsivo, agressivo ou antissocial (4). A DW também pode causar dano renal (nefrocalcinose, hematúria, aminoacidúria), hemólise, hipoparatiroidismo, artrite, artralguas, osteoartrose, miocardiopatias e arritmias.

O tratamento medicamentoso e transplante hepático são as opções terapêuticas. Também deve ser adotada dieta com baixa quantidade de cobre, principalmente nas fases iniciais da doença. Os alimentos com quantidade mais elevada de cobre são frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado, cogumelos e soja (4). Contudo, a dieta isoladamente não é suficiente para o tratamento.

O transplante deve ser reservado para pacientes com doença hepática terminal ou fulminante(2,4).

O tratamento medicamentoso é baseado na administração de quelantes e sais de zinco(5). Os quelantes são penicilamina (6), dimercaprol (british anti-Lewisite - BAL), trientina (7, 8) e tetratiomolibdato. Agem removendo e destoxificando o cobre intra e extracelular(9,10). Os sais de zinco diminuem a absorção intestinal de cobre(11).

Normalmente o tratamento é iniciado com os quelantes, associados ou não aos sais de zinco, para a remoção do excesso de cobre depositado. Alguns autores recomendam que, após a remoção deste excesso pelos quelantes, os sais de zinco poderiam ser utilizados em monoterapia para prevenir o reacúmulo do metal (12). Contudo, esta conduta não é uniforme, pois há relatos na literatura de casos de piora neurológica e de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento causadas pela interrupção dos quelantes(6).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- E83.0 Distúrbios do metabolismo do cobre

4 DIAGNÓSTICO

A DW deve ser especialmente considerada em pacientes jovens com sintomas extrapiramidais, nos com doença psiquiátrica atípica e naqueles com hemólise inexplicada ou com manifestação de doença hepática sem outra causa aparente(2). O diagnóstico é feito pela soma dos achados clínicos e laboratoriais. São indicativos da doença, entre outros, a presença de anéis de Kayser-Fleisher na córnea, anemia hemolítica com teste de Coombs negativo, níveis de ceruloplasmina sérica baixos, concentração hepática de cobre elevada (acima de 250 mcg/g de tecido hepático seco) e excreção urinária de cobre elevada (cobre urinário basal de 24 horas acima de 100 mcg)(2,13).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com características que perfaçam quatro ou mais pontos da Tabela 1.

Tabela 1 – Escore para Diagnóstico de Doença de Wilson – Adaptado de Ferenci et al, 2003(14).

SINTOMAS E SINAIS	PONTOS
Anel de Kayser-Fleisher (exame por lâmpada de fenda)	
Presente	2
Ausente	0
Sintomas neuropsiquiátricos sugestivos (ou ressonância magnética cerebral típica)	
Presente	2
Ausente	0
Anemia hemolítica - teste de Coombs negativo	
Presente	1
Ausente	0
EXAMES LABORATORIAIS	
Cobre urinário (na ausência de hepatite aguda)	
Normal (3-40 mcg/24h)	0
1-2x o LSN (*)	1
Mais de 2x LSN	2
Normal, mas mais de 5x LSN após estímulo com 2 x 0,5 g de D-penicilamina	2
Cobre hepático quantitativo	
Normal (20-50 mcg/g)	-1
Até 5x LSN	1
Mais de 5x LSN	2
Rodanina positiva nos hepatócitos (quando o cobre quantitativo não for disponível)	
Ausente	0
Presente	1
Ceruloplasmina sérica (por nefelometria)	
Normal (acima de 20 mg/dL)	0
10-20 mg/dL	1
Abaixo de 10 mg/dL	2
ANÁLISE DE MUTAÇÕES	
Doença causada por mutações em ambos os cromossomos .	4
Doença causada por mutação em um cromossomo.	1
Nenhuma mutação detectada causadora de doença.	0

(*) LSN: Limite superior da normalidade

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes que apresentarem contraindicação ou hipersensibilidade respectivamente a medicamento preconizado neste Protocolo.

7 CASOS ESPECIAIS

O uso de quelantes em gestantes deve contemplar a relação risco-benefício, pois a interrupção do tratamento durante a gestação pode ter efeitos deletérios na saúde materna(9). A penicilamina foi teratogênica em ratas quando usada em doses 6 vezes superiores às maiores doses recomendadas para uso humano. Caso se opte por seu uso, as doses não devem ir além de 1 g/dia, sugerindo-se não ultrapassar 500 mg/dia durante o segundo e os dois primeiros meses do terceiro trimestre(2). Devem ser utilizados 250 mg/dia nas últimas 6 semanas de gestação. Em casos de parto cesáreo, deve-se manter a dose até a cicatrização completa da ferida operatória(2).

Em razão dos efeitos teratogênicos dos quelantes, alguns autores (15) têm sugerido o uso de zinco durante a gestação; outros sugerem a manutenção dos quelantes nas doses preconizadas, pelo risco do desencadeamento de anemia hemolítica ou de insuficiência hepática aguda com a interrupção do tratamento. Em razão disso, fica a critério médico optar pelo medicamento que considere menos arriscado para o caso.

8 TRATAMENTO

O tratamento de escolha da DW é o medicamentoso, que deve se manter até quando dele o doente se beneficie. O transplante hepático, que tem a vantagem de corrigir o defeito metabólico subjacente,



deve ser reservado como terapia alternativa em casos graves, terminal ou fulminante, ou refratários. Pode ser realizado com quelantes que promovem a excreção renal de cobre depositado em excesso nos tecidos e com medicamentos que diminuem a absorção intestinal de cobre. A escolha entre eles depende de manifestações neurológicas ou hepáticas leves de atividade da doença. Se presentes, o tratamento com quelantes deve ser priorizado; se ausentes, o tratamento visando à diminuição da absorção de cobre pode ser suficiente. Pacientes com DW também devem ser orientados a manter uma dieta com baixas quantidades de cobre e, quando utilizada a penicilamina, recomenda-se a utilização simultânea de 25 mg/dia de piridoxina a fim de evitar a deficiência desta vitamina.

Tratamento com quelantes

As penicilamina e trientina são os quelantes disponíveis para o tratamento da DW(2,4,9) por sua comprovada eficácia. As manifestações neurológicas de alguns pacientes podem piorar após o início da administração de penicilamina devido à realocação dos depósitos de cobre, podendo haver recuperação da piora inicial com a continuidade do uso (4, 10). Até 30% dos pacientes em uso de penicilamina desenvolvem efeitos adversos que impedem a manutenção do tratamento com o medicamento. Desta forma, indica-se a trientina somente nos casos de intolerância a penicilamina.

Tratamento com medicamentos que diminuem a absorção intestinal

O acetato de zinco age induzindo a produção de metalotioneína, um quelante de metais com maior afinidade com o cobre do que com o zinco. Após quelado, o cobre presente no tubo digestivo não pode ser absorvido e é eliminado pelas fezes. Como há secreção salivar e gástrica de cobre, pode ocorrer balanço negativo de cobre também com este tratamento. Tem sido utilizado como terapia de manutenção em casos diagnosticados por rastreamento em uma fase subclínica para evitar o reacúmulo de cobre nos que já responderam à penicilamina ou trientina ou para potencializar os quelantes em pacientes sem adequada resposta terapêutica, principalmente em casos neuropsiquiátricos. Também pode ser uma opção para os intolerantes à penicilamina. Em uma série de casos com 17 pacientes tratados com acetato de zinco e com seguimento médio de 14 anos, os com manifestações exclusivamente neurológicas mostraram melhor resposta ao tratamento apenas com acetato de zinco em comparação aos com manifestações hepáticas, especialmente moderadas ou graves. Desta forma, a terapia inicial com acetato de zinco pode ser considerada para pacientes apenas com manifestações neurológicas ou manifestações hepáticas leves(12). Inexiste apresentação comercial disponível do acetato de zinco, podendo ser ele produzido em farmácias de manipulação.

8.1 FÁRMACOS

- Penicilamina: cápsulas de 250 mg
- Trientina: cápsulas de 250 mg
- Piridoxina: comprimidos de 40 mg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Penicilamina: deve-se iniciar com 250 mg/dia, aumentando-se a dose em 250 mg/dia semanalmente (9) até 1.000 a 1.500 mg/dia, dividida em 2 a 4 administrações diárias(4) sempre em jejum (uma hora antes ou duas horas após as refeições). A dose pediátrica é de 20 mg/kg/dia, igualmente fracionada. Na fase de manutenção, usualmente 4 a 6 meses após o início do tratamento, a dose pode ser reduzida para 750 a 1.000 mg/dia, dividida em duas administrações.

Piridoxina: 20 mg/dia concomitantemente à penicilamina.

Trientina: deve-se iniciar com dose de 500 a 700 mg/dia para crianças e de 750 a 1.000 mg/dia para adultos, em 3 a 4 doses diárias (250 mg de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas). As doses máximas permitidas são de 1.500 mg/dia para crianças e de 2.000 mg/dia para adultos. O medicamento deve ser sempre administrado em jejum.

Acetato de zinco: deve-se iniciar com dose de 170 mg (50 mg de zinco elementar) a cada 8 horas. Preferencialmente, deve ser usado pelo menos 1 hora antes ou 1 hora após as refeições, o que, em alguns casos, ocasiona sintomas dispépticos. Nestas situações, sugere-se que o medicamento seja tomado junto às

refeições, mas deve-se titular a necessidade de aumento de dose pela medida do cobre sérico livre(4).

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento da DW deve ser contínuo e ininterrupto. O principal fator para o sucesso terapêutico é a adesão adequada ao esquema medicamentoso proposto(2). Alguns pacientes desenvolvem reação febril, com rash cutâneo e proteinúria nos primeiros 7 a 10 dias de tratamento com penicilamina, estando, nesta eventualidade, indicada a sua interrupção. Em alguns casos, é possível retomar a penicilamina com doses menores associadas a corticosteroide (prednisona). Não havendo melhora, pode ser necessária a troca para acetato de zinco. 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, reações alérgicas com febre, artralgias e linfadenopatia generalizada. Em todas estas situações, a penicilamina deve ser substituída por um medicamento alternativo(4), trientina ou acetato de zinco, conforme o caso.

Os pacientes que, após o início do uso de quelantes, estiverem com cobre urinário de 24 horas abaixo de 500 mcg/dL associado a cobre sérico livre abaixo de 10 mcg/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 casos de piora neurológica e também de descompensação hepática progressiva refratária à reinstituição do tratamento.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Os benefícios esperados com o tratamento são aumento da expectativa de vida e diminuição da sintomatologia, com melhora da qualidade de vida.

9 MONITORIZAÇÃO

O benefício do tratamento pode ser monitorizado pela avaliação da melhora dos sinais e sintomas clínicos e da adequada excreção de cobre urinário e redução de cobre sérico livre (não ligado à ceruloplasmina).

A dosagem de cobre urinário de 24 horas deve ser avaliada ao final do primeiro mês. São esperados valores acima de 2.000 mcg/dia para se considerar adequada a excreção urinária de cobre. Este valor começa a diminuir em aproximadamente 3 meses de uso do medicamento, após os quais a medida de cobre sérico livre passa a ser a principal medida da adesão ao tratamento. Com o uso adequado do medicamento, o cobre sérico livre deve ser menor do que 10 mcg/dL. Após o correto ajuste da dose, a monitorização pelo cobre sérico livre deve ser feita a cada 6 a 12 meses.

Não há indicação de repetição de biópsia hepática para monitorização do tratamento.

Devido aos potenciais efeitos adversos hematológicos e renais envolvendo o uso de penicilamina, recomenda-se, a critério médico, exame físico (incluindo exame da pele, linfonodos e temperatura corporal), exame qualitativo de urina, dosagem sérica de creatinina e hemograma completo com plaquetometria a cada semana no primeiro mês, a cada 14 dias nos primeiros 5 meses de tratamento e, após, mensalmente(10). A avaliação da função hepática (aminotransferases/transaminases - AST/TGO e ALT/TGP -, bilirrubinas e fosfatase alcalina) deve ser realizada a cada 6 meses enquanto o paciente estiver em uso do medicamento.

A penicilamina deve ser interrompida se houver proteinúria acima de 1 g/dia, redução da depuração da creatinina endógena ou cilindros com hemácias ou leucócitos ao exame qualitativo de urina. É objeto de debate a suspensão da penicilamina com níveis menores de proteinúria, mas alguns autores preconizam sua suspensão a partir do momento em que 2 cruces de proteína sejam encontradas ao exame qualitativo de urina(16).

O uso de trientina pode causar anemia ferropriva pela ação quelante sobre o ferro da dieta. Pacientes em risco ou em uso prolongado devem ser monitorizados quanto à presença de deficiência de ferro.



10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

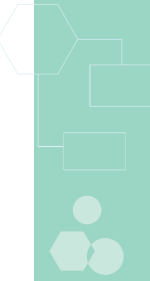
Recomenda-se que os pacientes sejam atendidos em serviços com especialistas em Gastroenterologia e Neurologia. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Compston A. Progressive lenticular degeneration: a familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver, by S. A. Kinnier Wilson, (From the National Hospital, and the Laboratory of the National Hospital, Queen Square, London) *Brain* 1912; 34; 295-509. *Brain*. 2009;132(Pt 8):1997-2001.
2. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology*. 2008;47(6):2089-111.
3. Cox D, Roberts E. Wilson's Disease. *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed1998. p. 1104-12.
4. DW C, EA R. Wilson's Disease. *Sleisenger & Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th ed1998. p. 1104-12.
5. Anderson LA, Hakojarvi SL, Boudreaux SK. Zinc acetate treatment in Wilson's disease. *Ann Pharmacother*. 1998;32(1):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(3):269-73.
7. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet*. 1982;1(8273):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(1):77-81.
9. C L, L A, M G, L L. *Drug Information Handbook*. 18th ed2009.
10. Brewer GJ, Terry CA, Aisen AM, Hill GM. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy. *Arch Neurol*. 1987;44(5):490-3.
11. 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(2):334-8.
12. Linn FH, Houwen RH, van Hattum J, van der Kleij S, van Erpecum KJ. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology*. 2009;50(5):1442-52.
13. Martins da 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(4):609-15.
14. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*. 2003;23(3):139-42.
15. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2000;31(2):364-70.
16. Kaplan M. *Treatment of Wilson Disease*. 2010.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

PENICILAMINA, TRIENTINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **penicilamina e trientina** indicadas para o tratamento da **doença de Wilson**.

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

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

- aumento da expectativa de vida;
- diminuição da sintomatologia com melhora da qualidade de vida.

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

- há evidências de riscos ao feto com o uso da penicilamina; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- não se sabe ao certo os riscos ao feto com o uso da trientina; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico, sem interromper o tratamento;
- **efeitos adversos da penicilamina:** principais: reações alérgicas (coceira, vermelhidão na pele), náuseas, vômitos, diarreia, dor no estômago, diminuição ou perda do paladar, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue (que devem ser muito controladas), fraqueza nos músculos, zumbidos, agitação, ansiedade, queda de cabelo, visão borrada; mais raros: inflamação do pâncreas, inflamação dos pulmões, síndromes miastênicas (dificuldade para respirar, falar, mastigar, engolir, visão dupla e fraqueza nos músculos) e síndromes lúpicas (bolhas na pele, dor no peito e dor nas juntas), proteinúria e síndrome nefrótica;
- **efeitos adversos da trientina:** principais: cansaço, fraqueza, dor no estômago, azia, alterações na pele, câibras, deficiência de ferro; casos mais graves incluem lúpus eritematoso sistêmico e distonias;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou a componentes da formulação;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

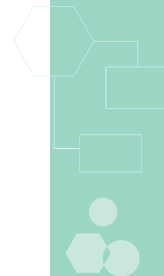
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() penicilamina

() trientina



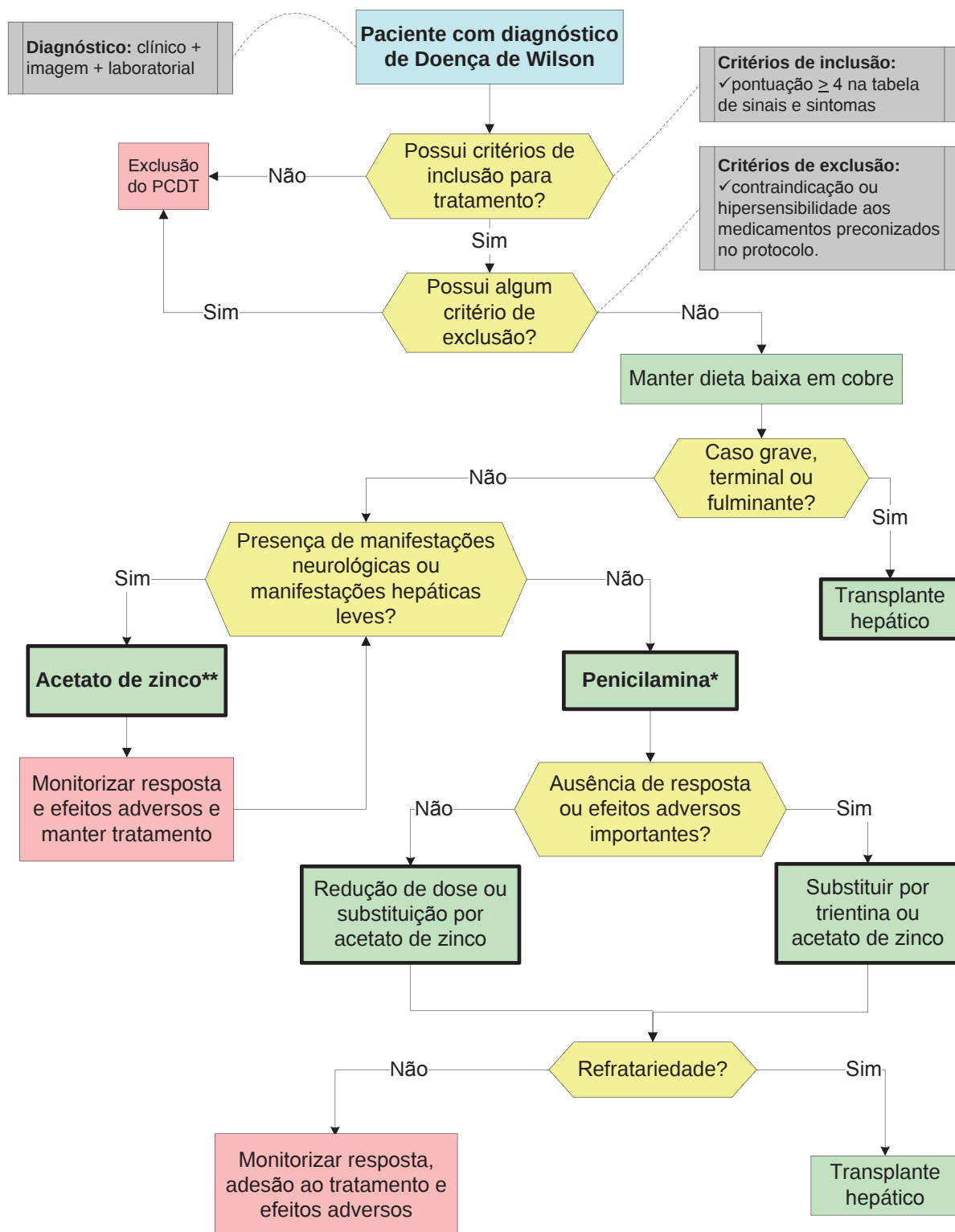
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.



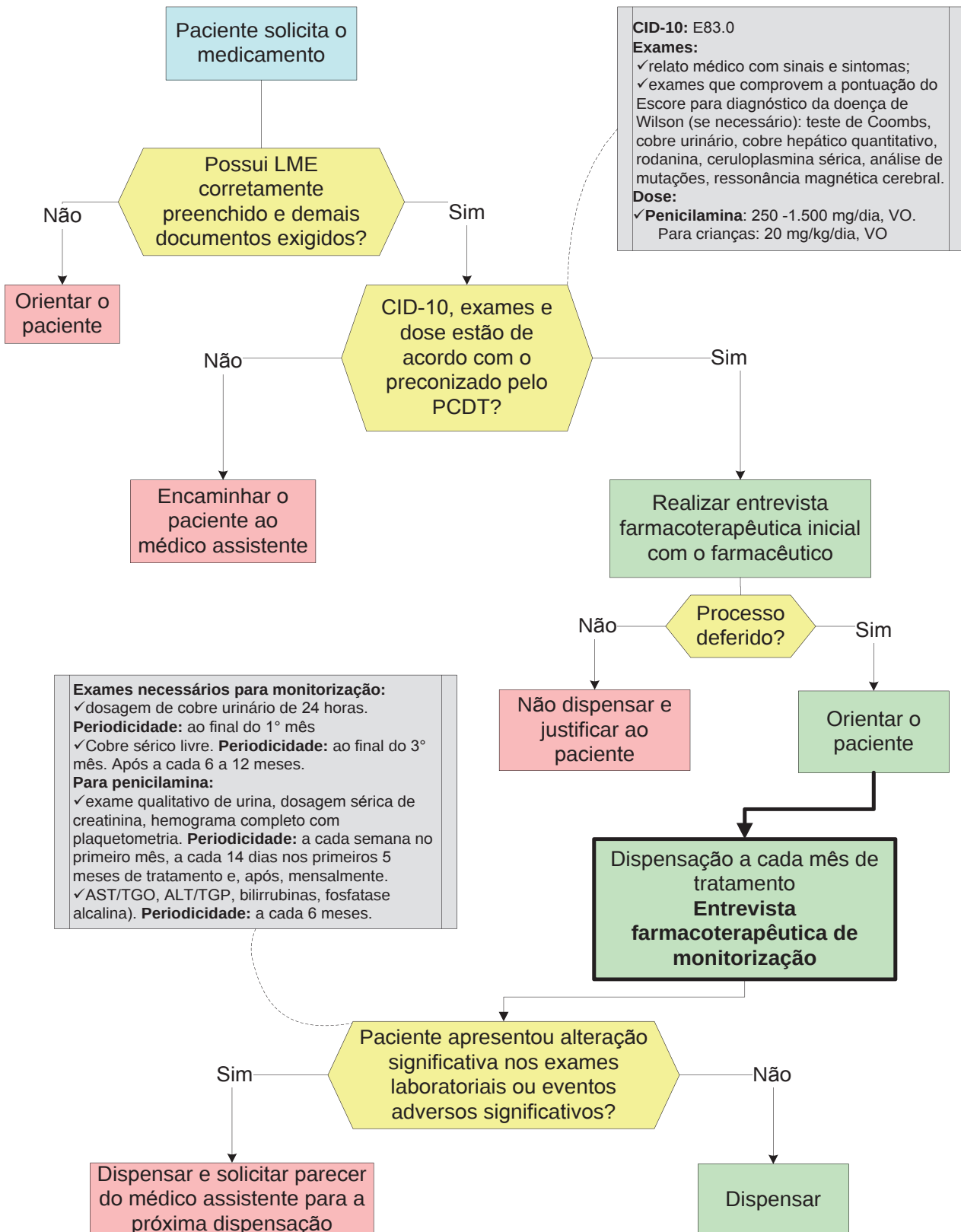
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DOENÇA DE WILSON



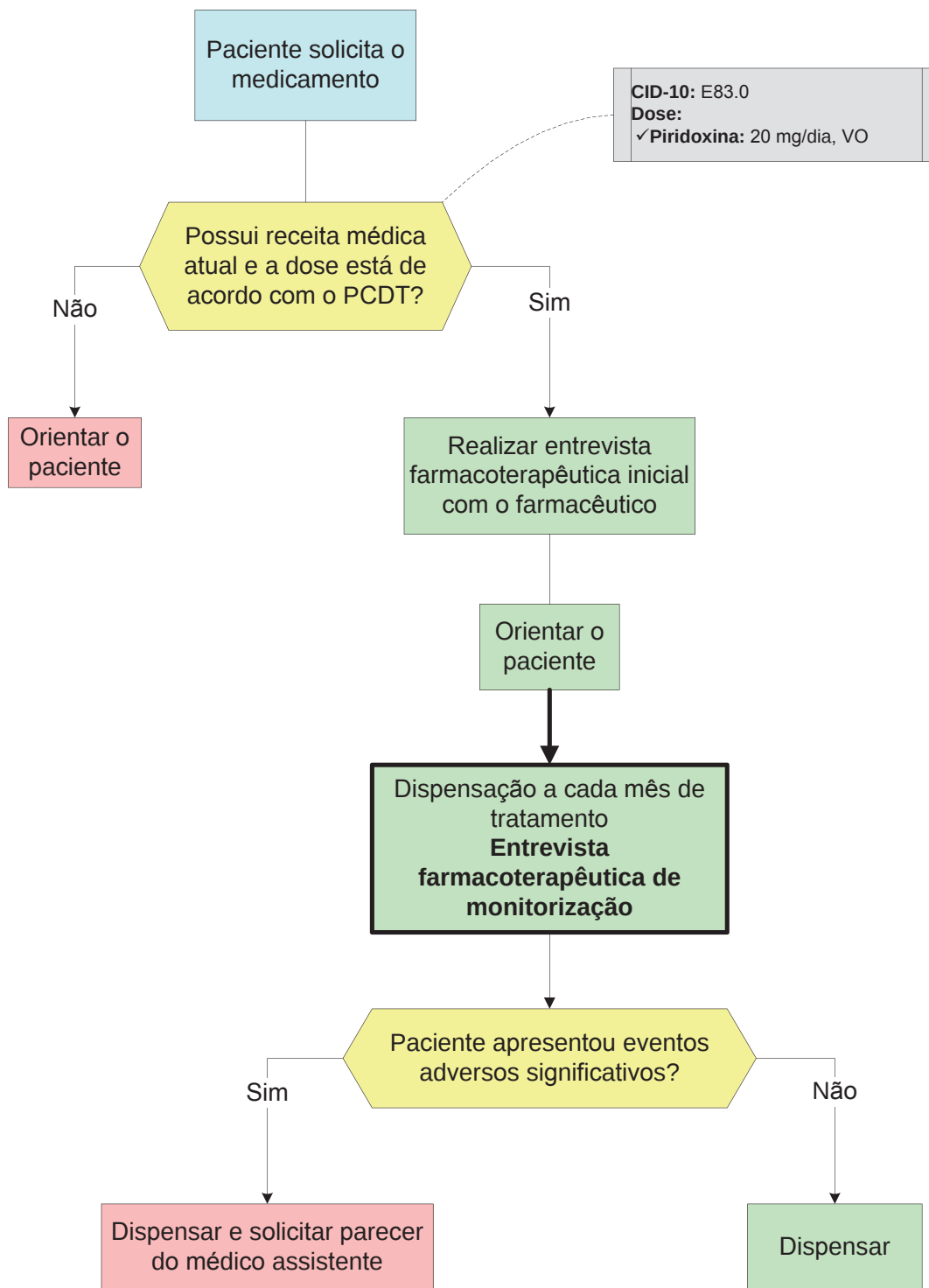
* Associar Piridoxina na dose de 25 mg/dia.

** Medicamento sem apresentação comercial disponível, pode ser manipulado.

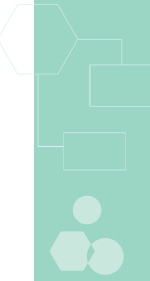
FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PENICILAMINA DOENÇA DE WILSON



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PIRIDOXINA DOENÇA DE WILSON



O acetato de zinco é um medicamento sem apresentação comercial, que deve ser formulado em farmácias de manipulação.



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
DOENÇA DE WILSON
1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 Quais as manifestações apresentadas? _____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

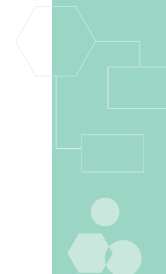
☐ não☐ sim → Quais? _____2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	6º mês	12º mês
Data prevista							
Data realizada							
Cobre urinário de 24h							
Cobre sérico livre		xxxxx	xxxxx	xxxxx			

**Para penicilamina**

	Inicial	1º mês				2º mês		3º mês		4º mês		5º mês		6º mês		7º mês	
Data prevista																	
Data realizada																	
Hematócrito																	
Hemoglobina																	
Leucócitos																	
Plaquetas																	
Creatinina																	
EQU*																	
AST/TGO		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx
ALT/TGP		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx
Bilirrubina total		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx
Bilirrubina direta		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx
Fosfatase alcalina		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				xxxxx

* Exame qualitativo de urina

	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
Creatinina					
EQU*					
AST/TGO	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
ALT/TGP	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
Bilirrubina total	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
Bilirrubina direta	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
Fosfatase alcalina	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	

* Exame qualitativo de urina

3.1 Apresentou valores alterados?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento

sim → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**DOENÇA DE WILSON**☐ **PENICILAMINA** ☐ **PIRIDOXINA** ☐ **ACETATO DE ZINCO**

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença genética que ocasiona um acúmulo de cobre no organismo.
- Este excesso de cobre pode se depositar em tecidos como cérebro e fígado, causando danos no fígado e manifestações neurológicas e psiquiátricas.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos ajudarão a remover o excesso de cobre no organismo, diminuindo os sintomas da doença e melhorando a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

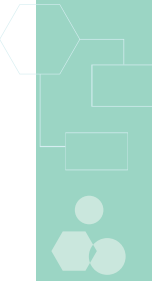
- **Penicilamina:** tome a cápsula com o estômago vazio, uma ou duas horas antes das refeições.
- **Piridoxina:** tome o comprimido com água, estabelecendo um mesmo horário.
- **Acetato de Zinco:** tome o medicamento 1 hora antes ou após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- Tome exatamente a dose preconizada para seu tratamento, nos dias e horários indicados, estabelecendo um mesmo horário.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: febre, reações alérgicas na pele (coceira e vermelhidão), diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza, deficiência de ferro, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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



7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite comer alimentos com quantidade mais elevada de cobre, como frutos do mar, chocolate, amêndoas, café, feijão, fígado, brócolis, cogumelos e soja.
- Se você abrir a cápsula da trientina e o conteúdo encostar na sua pele, lave a área com água imediatamente, pois pode ocasionar reações na pele.
- A relação risco-benefício da penicilamina e trientina em gestantes deve ser avaliada individualmente. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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



DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Portaria SAS/MS nº 609, de 06 de junho de 2013, retificada em 14 de junho de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas, em 20/11/2012, nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “*Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/drug therapy*”[Majr] OR “*Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/rehabilitation*” [Majr] OR “*Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/therapy*”[Majr]) e restringindo-se os limites a “*Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese, Core clinical journals*”, a busca resultou em 217 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos ‘*chronic obstructive lung disease*’/exp AND (‘*drug therapy*’/exp OR ‘*therapy*’/exp) AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim, a busca resultou em 342 estudos.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se os termos “*chronic obstructive pulmonar disease and treatment*”, foram identificadas 259 revisões sistemáticas completas, sendo 42 meta-análises.

Também foram revisadas diretrizes terapêuticas da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia a respeito do tema. As referências de estudos e diretrizes incluídas foram analisadas com vistas a identificar aspectos diagnósticos e outros estudos relevantes. Dados epidemiológicos foram buscados na base Datasus e em estudos de prevalência nacionais ou latino-americanos.

Foram excluídos estudos de baixa qualidade metodológica, com tempo de seguimento inferior a 12 semanas, com desfechos primários substitutos (não primordiais), que avaliavam tratamentos experimentais ou não aprovados no Brasil, referentes a tratamento intra-hospitalar apenas, com população de estudo diferente ou mista (outros diagnósticos além de doença pulmonar obstrutiva crônica), ou com resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação.

2 INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por sinais e sintomas respiratórios associados à obstrução crônica das vias aéreas inferiores, geralmente em decorrência de exposição inalatória prolongada a material particulado ou gases irritantes. O tabagismo é sua principal causa. O substrato fisiopatológico da DPOC envolve bronquite crônica e enfisema pulmonar, os quais geralmente ocorrem de forma simultânea, com variáveis graus de comprometimento relativo num mesmo indivíduo. Os principais sinais e sintomas são tosse, dispneia, sibilância e expectoração crônicos. A DPOC está associada a um quadro inflamatório sistêmico, com manifestações como perda de peso e redução da massa muscular nas fases mais avançadas(1).

Nos países industrializados, 5%-10% da população adulta sofrem de DPOC. No Brasil, estudo de base populacional com avaliação espirométrica de indivíduos com mais de 40 anos mostrou uma prevalência total de distúrbio ventilatório obstrutivo de 15,8% na região metropolitana de São Paulo, sendo 18% entre os homens e 14% entre as mulheres(2). A maioria dos casos não tinha diagnóstico prévio.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a DPOC é a quarta principal causa de morte, depois de infarto do miocárdio, câncer e doença cerebrovascular. Entre as principais causas de morte, é a única que está aumentando, prevendo-se que se torne a terceira em 2020, devido ao aumento do tabagismo nos países em desenvolvimento e ao envelhecimento da população(3,4). Nos últimos 10 anos, DPOC foi a quinta maior causa de internação no Sistema Único de Saúde de pacientes com mais de 40 anos, com cerca de 200.000 hospitalizações e gasto anual aproximado de 72 milhões de reais(5).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial, o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado e a atenção domiciliar dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Consultores: Maria Angélica Pires Ferreira, Leila Beltrami Moreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ivan Ricardo Zimmermann, Roberto Eduardo Schneiders e Mileine Mosca

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

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

- J44.0 Doença pulmonar obstrutiva crônica com infecção respiratória aguda do trato respiratório inferior
- J44.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica com exacerbação aguda não especificada
- J44.8 Outras formas especificadas de doença pulmonar obstrutiva crônica

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DPOC é feito com base em sinais e sintomas respiratórios crônicos, na presença de fatores de risco para a doença, associados a distúrbio ventilatório irreversível de tipo obstrutivo à espirometria (relação volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1)/capacidade vital forçada (CVF) inferior de 0,70) após teste com broncodilatador (BD), em situação clínica estável(1).

Com vistas à identificação precoce, está indicada espirometria com teste com BD para pacientes fumantes ou ex-fumantes, com mais de 40 anos, que apresentem sintomas respiratórios crônicos(6). Pacientes com sintomas respiratórios crônicos, fatores de risco para a doença e relação VEF1/CVF superior a 0,70, mas abaixo do limite inferior do previsto para a idade e altura, poderão ser diagnosticados com DPOC. Nesses casos, mais comuns em jovens, recomenda-se avaliação por pneumologista para a elucidação diagnóstica. Indivíduos sintomáticos respiratórios com fator de risco para DPOC e com espirometria com relação VEF1/CVF dentro dos valores previstos devem ser reavaliados anualmente, por meio de anamnese e espirometria(6). O aconselhamento antitabagismo deve ser realizado em todos os casos de tabagismo ativo, independentemente do resultado da espirometria(7). Os elementos para o diagnóstico de DPOC encontram-se no Quadro 1.

Quadro 1 - Elementos para o diagnóstico de DPOC (1,8).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		FUNÇÃO PULMONAR
Sintomas respiratórios crônicos (qualquer um)	Fatores de risco	Distúrbio ventilatório obstrutivo
Tosse Expectoração Sibilância Dispneia	Idade superior a 40 anos. Tabagismo ou inalação de gases irritantes ou de material particulado em ambiente ocupacional ou domiciliar (por exemplo, fogões a lenha). Fatores individuais, como deficiência de alfa-1antitripsina.	Espirometria VEF1/CVF inferior a 0,7 pós-BD.

4.1 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA COMPLEMENTAR

Radiografia simples de tórax em projeção pósterior anterior e perfil

É útil para avaliar sinais radiológicos de bronquite crônica ou enfisema, sinais de insuficiência cardíaca, nódulos pulmonares, sequela de tuberculose, entre outros. Achados como espessamento brônquico, ou mesmo bolhas de enfisema, não associados a limitação ventilatória e a sintomas, não são suficientes para o diagnóstico de DPOC. Deve ser solicitado na primeira consulta caso não tenha sido realizado nos últimos 12 meses(9).

Hemograma

É útil para avaliar anemia (indicativa de deficiência nutricional, perda sanguínea ou doença crônica) ou policitemia, indicativa de hipoxemia crônica. Anemia pode ser fator agravante de dispneia e baixa tolerância ao exercício. Policitemia em pacientes com saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em vigília superior a 90% é sinal sugestivo de hipoxemia durante o sono. Deve ser solicitado na primeira consulta caso não tenha sido realizado nos últimos 4 a 6 meses(1).

Oximetria em repouso

Recomenda-se a avaliação da oxigenação arterial por oxímetro de pulso na primeira consulta. Se a SpO₂ for igual ou inferior a 90%, indica-se gasometria arterial para avaliar a gravidade e a indicação de oxigenoterapia. Deve ser feita reavaliação conforme estadiamento e intercorrências(1).

Eletrocardiografia em repouso e ecocardiografia

Estão indicadas nos casos em que há suspeita de hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (obstrução moderada a grave ao fluxo aéreo, hipoxemia crônica e sinais clínicos de disfunção ventricular direita). Estão indicadas também para avaliar cardiopatias primárias conforme suspeita clínica(9).

Dosagem de alfa-1 antitripsina

A dosagem do nível sérico está indicada para casos de enfisema pulmonar de início precoce (idade inferior a 45 anos), especialmente em não fumantes, e de enfisema com predominância em bases pulmonares ou associado a doença hepática inexplicada ou a história familiar positiva para a deficiência. A deficiência da atividade de alfa-1 antitripsina (AAT) é definida por nível sérico inferior a 11 micromol/l (inferior a 80 mg/dl), geralmente em combinação com genótipo grave de AAT para os alelos deficientes mais comuns, ou seja, s e z (genes relacionados a AAT). A genotipagem pode ser realizada em uma amostra de sangue mediante a reação em cadeia da polimerase (PCR) ou a análise da curva de fusão(1, 9-12).

Na avaliação complementar diagnóstica inicial, recomenda-se também identificar comorbidades, avaliar o estado nutricional, verificar sintomas psiquiátricos (especialmente depressão) e estabelecer o perfil de risco cardiovascular, frequentemente elevado nesses pacientes. Doença periodontal deve ser identificada e tratada, pois pode estar associada a maior risco de infecções respiratórias(1,13).

4.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outras doenças podem apresentar quadro clínico bastante semelhante, como asma, insuficiência cardíaca (IC) e bronquiectasias, devendo ser excluídas (Quadro 2). Feito o diagnóstico de DPOC, a presença dessas doenças ou de outras comorbidades associadas não impede a inclusão neste Protocolo.

Quadro 2 - Diagnóstico diferencial entre DPOC, asma, insuficiência cardíaca e bronquiectasias (1,11).

DIAGNÓSTICO	SINTOMAS COMUNS ENTRE AS DOENÇAS	ASPECTOS DIFERENCIAIS
Asma	Asmáticos com doença não controlada em longo prazo podem ter obstrução ao fluxo aéreo de caráter não reversível (remodelamento brônquico). A normalização dos parâmetros espirométricos após curso de corticoterapia oral ou inalatória exclui o diagnóstico de DPOC.	Há obstrução ao fluxo aéreo reversível/parcialmente reversível, diferente fisiopatologia, sem relação causal com tabagismo, boa resposta a corticoterapia, prognóstico melhor em longo prazo com tratamento.
Insuficiência cardíaca	Congestão pulmonar pode desencadear dispneia, tosse e sibilos.	Responde bem ao tratamento com diuréticos; há tosse não produtiva ou mucoide; exames radiológicos mostram sinais de edema pulmonar ou cardiomegalia.
Bronquiectasias	Há expectoração crônica; pode haver dispneia e obstrução ao fluxo aéreo.	Exames radiológicos revelam achado de bronquiectasias; a base fisiopatológica é diferente.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnósticos clínico e funcional de DPOC, definidos como sintomas compatíveis, conforme Quadro 1, e demonstração espirométrica de distúrbio ventilatório de tipo obstrutivo, com resultado de VEF1/CVF inferior a 70% pós-BD.

Os critérios de inclusão aqui descritos são para aplicação do Protocolo. Para indicação dos diferentes medicamentos, ver o Quadro 4 e a seção “Tratamento Medicamentoso”.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com contraindicação ao uso dos medicamentos propostos:

Broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação e de longa ação (salbutamol, fenoterol, salmeterol, formoterol)

Estão contraindicados em casos de hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula, miocardiopatia hipertrófica, taquiarritmias, hipopotassemia e crise tiorotóxica.

Broncodilatador anticolinérgico (brometo de ipratrópio)

Está contraindicado em casos de hipersensibilidade a ipratrópio, atropina ou derivados e de hipersensibilidade a lecitina de soja e correlatos (por exemplo, soja e amendoim - observar a composição do produto).

Corticosteroides inalatórios (beclometasona, budesonida)

Estão contraindicados em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula, tuberculose ou doença fúngica pulmonar ativas sem tratamento específico concomitante ou sequela extensa de tuberculose pulmonar sem história de tratamento tuberculostático.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidro cortisona)

Estão contraindicados em casos de hipersensibilidade aos componentes da fórmula, varicela e ceratite herpética.

7 CASOS ESPECIAIS

Broncodilatadores agonistas beta-2 de curta ação (B2CA - salbutamol, fenoterol)

Devem ser administrados com cautela em portadores de hipertireoidismo não controlado, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica e em pacientes predispostos a hipopotassemia. Não são recomendados para mulheres que estejam amamentando.

Broncodilatador anticolinérgico (brometo de ipratrópio)

Deve ser administrado com cautela na presença de hiperplasia prostática, obstrução vesical, glaucoma de ângulo estreito (usar espaçador, evitar contato com os olhos) e miastenia *gravis*. Portadores de fibrose cística podem estar mais sujeitos a efeitos gastrointestinais. Deve ser administrado com cautela em mulheres que estejam amamentando.

Broncodilatadores agonistas beta-2 de longa ação (B2LA- salmeterol, formoterol)

Devem ser administrados com cautela em portadores de hipertireoidismo não controlado, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica e em pacientes predispostos a hipopotassemia. Não são recomendados para mulheres que estejam amamentando.

Corticosteroides inalatórios (beclometasona, budesonida)

Devem ser administrados com cautela em pacientes com bronquiectasias e histórico de tuberculose pulmonar.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidro cortisona)

Devem ser administrados com cautela em pacientes com hipertireoidismo não controlado, cirrose hepática, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, risco aumentado para tromboembolia, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios convulsivos, miastenia *gravis*, infecções fúngicas sistêmicas, tromboflebite, doença péptica e diabetes melito.

8 TRATAMENTO

Para definição da melhor conduta terapêutica, deve-se avaliar a gravidade da doença, considerando-se o nível de comprometimento da função pulmonar, a intensidade dos sintomas e da incapacidade, a frequência das exacerbações e a presença de complicações como insuficiência ventilatória hipercápnica e *cor pulmonale* (Quadro 3). Várias classificações de gravidade são propostas por diferentes sociedades e diretrizes, sendo que atualmente maior importância tem sido dada à ocorrência de sintomas e à frequência das exacerbações. A dispneia pode ser avaliada pela Escala Modificada para Dispneia do *Medical Research Council* (mMRC – Apêndice I). O

índice de massa corpórea inferior a 21 kg/m² está associado a maior mortalidade(1,8,14,15).

O tabagismo ativo reduz significativamente a efetividade das intervenções terapêuticas na DPOC, especialmente a corticoterapia inalatória, e está associado ao pior prognóstico e deterioração mais rápida da função pulmonar. Dessa forma, intervenções para cessação de tabagismo devem ser priorizadas em todos os níveis de atenção (1,7,15-17).

Devido às particularidades da evolução da doença em deficientes de alfa-1-antitripsina, os pacientes devem ser encaminhados para avaliação/acompanhamento em serviço especializado em pneumologia. A reposição enzimática não tem sua efetividade em longo prazo comprovada em estudos em estudos de nível I (1,9,10,12), de forma que não está recomendada neste Protocolo.

Quadro 3 - Classificação da gravidade da DPOC (1, 8).

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS	OBSERVAÇÕES
Estágio I Leve	Leve limitação ao fluxo aéreo (VEF1/CVF inferior a 70%, com VEF1 igual ou superior a 80% do previsto) e sintomas compatíveis, principalmente produção crônica de expectoração e tosse.	O indivíduo pode não ter percepção de que sua função pulmonar está anormal. Não deve ser perdida a oportunidade para o diagnóstico precoce, devendo todo tabagista ser questionado sobre sintomas e orientado a parar de fumar. Na presença de sintomas, solicitar espirometria.
Estágio II Moderada	Limitação média ao fluxo aéreo (VEF1 inferior a 80% do previsto e igual ou superior a 50%).	Ocorre maior percepção dos sintomas em relação ao estágio I.
Estágio III Grave	Grave limitação ao fluxo aéreo (VEF1 inferior a 50% do previsto e igual ou superior a 30%) ou hipoxemia (PaO ₂ inferior a 60 mmHg, com PaCO ₂ igual ou inferior a 45mmHg) ou dispneia grau 2 ou 3 na fase estável (mesmo com VEF1 superior a 30% do previsto), na presença de VEF1 reduzido.	A qualidade de vida está bastante afetada e as exacerbações são mais frequentes e graves. Hipoxemia ou dispneia na ausência de distúrbio obstrutivo à espirometria apontam para diagnósticos alternativos.
Estágio IV Muito grave	VEF1 inferior a 30% do previsto ou hipercapnia, ou sinais clínicos de <i>cor pulmonale</i> (insuficiência cardíaca direita).	Sintomas contínuos, geralmente com incapacidade para tarefas da vida diária, acarretando dependência e dispneia grau 4.

Observações: Valores espirométricos referem-se a teste pós-BD. Em todos os estágios, considerar outros diagnósticos, caso haja acentuada desproporção entre distúrbio ventilatório (VEF1 % do previsto) e dispneia ou hipoxemia.

A iniciativa global para DPOC (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD*)(15) recomenda que a gravidade da doença seja classificada utilizando-se, além do grau de obstrução, o perfil de sintomas e a frequência das exacerbações, com vistas à avaliação não somente do impacto da doença na qualidade de vida mas também do risco futuro. Apesar de considerar variáveis prognósticas em sua concepção, como a frequência das exacerbações no ano anterior, essa classificação não está ainda devidamente validada para a definição de tratamento medicamentoso, nem se demonstrou que sua adoção melhore os desfechos clínicos. Assim sendo, recomenda-se que seja usada de forma complementar na avaliação e no acompanhamento do paciente (Apêndice V) (17-20).

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Cessação do tabagismo

Suspensão do tabagismo é a única medida comprovadamente eficaz para reduzir a progressão da DPOC. Aconselhamento antitabagismo, informando sobre os benefícios de parar de fumar, deve ser realizado em todas as oportunidades (7). O tratamento medicamentoso, conforme protocolo e diretrizes específicas do Ministério da Saúde, deve ser considerado nos casos com taxas elevadas de dependência à nicotina e com motivação para a cessação(8,16,17,21-23).

Reabilitação pulmonar e fisioterapia respiratória

A inserção de pacientes com DPOC em um programa de reabilitação pulmonar melhora a capacidade para o exercício e a qualidade de vida (24). Atividades educativas e plano de autocuidado devem constar desses programas. O programa de exercícios deve promover recondição cardiovascular e treinamento muscular de membros superiores e inferiores e de resistência física (*endurance*). Deve-se considerar a inserção para todos os pacientes com DPOC que tenham dispneia associada a baixa tolerância ao exercício ou restrição para atividades diárias (pontuação na escala m MRC igual ou superior a 3)(8,11,22,25-27).

Tratamento cirúrgico

Pacientes com DPOC grave ou muito grave, com idade elegível conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplante, tabagistas ou abstinentes de tabaco, sem comorbidades graves, que persistem muito sintomáticos após otimização da terapêutica medicamentosa e participação em programa de reabilitação pulmonar devem ser encaminhados para serviço especializado para avaliar opções de tratamento cirúrgico, incluindo cirurgia redutora de volume e transplante pulmonar. Portadores de enfisema bolhoso heterogêneo podem se beneficiar com ressecção cirúrgica (bulectomia)(8,28).

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A base do tratamento medicamentoso são os broncodilatadores por via inalatória, os quais proporcionam alívio sintomático. Na presença de sintomas leves e intermitentes, recomendam-se preferencialmente ao B2CA em esquema de administração conforme a necessidade(15,21, 29).

Os B2LA em esquema fixo são indicados para o tratamento de manutenção, a fim de melhorar o controle dos sintomas e favorecer a adesão de pacientes com doença moderada ou grave com sintomas persistentes(21,30,31). Na falta de melhora sintomática com esses fármacos, pode-se considerar a associação com corticosteroide inalatório, especialmente se o VEF1 pós-BD for inferior a 50% e houver mais de duas exacerbações ao ano (Quadro 4)(32,33). Os B2LAs mais bem avaliados do ponto de vista de desfechos clinicamente relevantes e com maior experiência clínica na DPOC são formoterol e salmeterol, usados 2 vezes/dia(29-31, 33-37). O indacaterol é um agonista B2LA recentemente lançado no mercado, com eficácia broncodilatadora similar à do formoterol e do salmeterol em estudos de 12 meses de duração avaliando desfechos intermediários, principalmente função pulmonar. Inexistem estudos sobre desfechos clinicamente significativos, como exacerbações graves e hospitalizações, em relação aos B2LAs protocolizados(38-40). O brometo de tiotrópio é um broncodilatador anticolinérgico de longa ação usado em dose única diária. A carência de estudos bem controlados mostrando benefício clinicamente relevante desse fármaco contra a associação de formoterol ou salmeterol com corticosteroide inalatório, bem como a existência de dúvidas sobre a segurança em longo prazo, associadas ao uso de tiotrópio em inalador Respimat®, justificam a sua não inclusão no presente Protocolo(9,41,42).

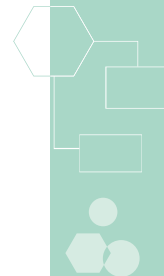
A associação de B2LA com diferentes mecanismos de ação (broncodilatadores anticolinérgicos e beta-2 adrenérgicos) tem sido estudada, mas não é recomendada neste Protocolo, uma vez que dados de segurança e efetividade em longo prazo são escassos em relação aos esquemas que fizeram comparação com B2LA único associado ou não a corticosteroide inalatório(38, 43-48).

A teofilina mostrou alguma eficácia na redução de dispneia em estudos clínicos, mas a falta de vantagem em relação a alternativas disponíveis, juntamente com o risco de toxicidade, limitam sua utilidade clínica(49-51). Da mesma forma, o benefício de mucolíticos, como as carbocisteína e n-acetilcisteína, é limitado, não havendo dados suficientes para protocolar seu uso no tratamento de pacientes com DPOC(8, 52, 53). Antibióticos devem ser prescritos criteriosamente no tratamento das exacerbações infecciosas, com base no perfil de risco do paciente e na avaliação microbiológica sempre que possível, considerando o risco de indução de resistência(21, 54, 55).

A via inalatória deve ser a preferida para a administração de broncodilatadores e corticosteroides em longo prazo, sendo fundamental a instrução do paciente para o uso correto dos dispositivos inalatórios. Dispositivos inalatórios dosimétricos, especialmente nebulímetros dosimétricos (aerossóis) e cápsulas inalatórias, são os métodos preferidos para a administração de medicamentos inalatórios, oferecendo vantagens sobre a nebulização, como portabilidade, menor custo de manutenção e menos risco de contaminação por agentes infecciosos(22,56). O uso de associações em inalador único (B2LA combinado com corticosteroide) pode dificultar a titulação de dose dos agentes individuais. No entanto, por facilitar a adesão, pode ser uma opção terapêutica, sendo indicado neste Protocolo (57).

Broncodilatadores de curta ação (salbutamol, fenoterol)

Os B2CAs são usados para o tratamento dos sintomas decorrentes da obstrução ao fluxo aéreo. Têm



início de ação mais rápido do que o brometo de ipratrópio, sendo os preferidos para alívio de dispneia aguda. Quando administrados por aerossol, levam à broncodilatação de início rápido, em 1-5 minutos, e seu efeito terapêutico se prolonga por 2-4 horas. São geralmente empregados em esquema de uso não fixo (conforme a necessidade), como monoterapia na DPOC leve com sintomas intermitentes, ou em associação com B2LA em estágios mais avançados da doença, e, quando associados a diferentes tipos de broncodilatadores, o risco de toxicidade decorrente da somação de efeito deve ser considerado(58). A falta de resposta espirométrica aguda ao broncodilatador não exclui um possível benefício em longo prazo(1-8).

Broncodilatador anticolinérgico (brometo de ipratrópio)

O brometo de ipratrópio bloqueia os receptores muscarínicos da árvore brônquica, estando o efeito broncodilatador relacionado ao bloqueio M3. O início de ação ocorre em 1-3 minutos, com pico em 1,5-2 horas, sendo mais lento do que o dos agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, mas com maior duração de ação, de 4-6 horas. Seu uso regular ou conforme a necessidade para alívio de dispneia leva à melhora sintomática e aumenta a tolerância ao exercício(8,59).

Broncodilatadores de longa ação (salmeterol, formoterol)

Os salmeterol e formoterol têm o mesmo mecanismo dos de B2CA, embora a broncodilatação dure por até 12 horas. O salmeterol é o mais seletivo de todos os agonistas dos receptores beta-2, apresentando menor atividade sobre os receptores beta-1 cardíacos do que o formoterol. Por ter início de ação após 20 minutos, o salmeterol não é recomendado para tratar dispneia aguda. Os B2LAs são usados 2 vezes/dia e podem ser considerados para o tratamento de manutenção ambulatorial de pacientes a partir do estágio II da doença (30,31). Potenciais benefícios dos B2LAs incluem redução de sintomas e melhora da qualidade de vida, talvez relacionados à melhora da adesão ao tratamento. B2LAs não estão indicados para o tratamento inicial das exacerbações agudas graves, situação em que se recomendam B2CAs.

Nenhum grupo de broncodilatadores mostrou eficácia de magnitude clinicamente significativa sobre a taxa de declínio da função pulmonar na DPOC, nem levou à redução da mortalidade(34, 36, 44, 60-62).

Corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona)

O tratamento com corticosteroides inalatórios propiciou pequena redução das exacerbações em estudos com portadores de DPOC moderada e grave. O benefício é de baixa magnitude e possivelmente transitório, sendo maior nos pacientes com obstrução mais grave e exacerbadores (a partir do estágio III).

O benefício dos corticosteroides inalatórios é considerado um efeito de classe, não havendo diferenças de eficácia entre seus representantes. As diferenças são basicamente farmacocinéticas, e maior potência não se traduz em maior eficácia clínica. A fluticasona, por exemplo, não apresenta maior eficácia, e há estudos mostrando maior potencial para supressão adrenal quando comparada a budesonida, além de estar associada à ocorrência de pneumonia. (36,41,63-68). Assim, presentemente são protocoladas as budesonida e beclometasona. Aerocâmaras artesanais (de garrafas PET) ou industriais devem ser usadas com nebulímetros dosimetrados, especialmente se houver dificuldade para executar manobra inspiratória forçada e sustar a respiração pelo tempo recomendado (10 segundos). Nesses casos, recomenda-se a inalação em volume corrente, com 5 inalações para cada jato. Cápsulas e pó inalante são dispositivos cujo disparo é esforço dependente, necessitando de fluxo inspiratório mínimo para o uso adequado, podendo não ter boa eficácia em casos de obstrução muito grave(63).

Efeitos adversos, como candidíase oral e risco de pneumonia, devem ser avaliados na decisão de tratar(9,57,643-69). Um curso de tratamento pode ser considerado em pacientes não tabagistas, com VEF1 inferior a 50% e com 2 ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior(62,64,70,71). Um teste de 6 semanas pode ser suficiente para avaliar a resposta em termos de sintomas. A resposta a um teste de corticosteroide oral não é capaz de prever que pacientes se beneficiarão de corticosteroide inalatório. Eosinofilia no escarro está associada a boa resposta(72, 73).

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona, hidrocortisona)

Glicocorticoides são usados por via sistêmica para o controle das exacerbações moderadas a graves. A via oral deve ser usada preferencialmente (74).



Oxigenoterapia domiciliar

Oxigenoterapia por mais de 15 horas/dia reduz a mortalidade em pacientes hipoxêmicos crônicos. Está indicada para não tabagistas que preencham os critérios arrolados abaixo e que usualmente encontram-se em estágio IV(75).

São critérios para indicação de oxigenoterapia:

- PaO₂ inferior a 55 mmHg, ou

- SpO₂ inferior a 88%, ou

- PaO₂ entre 55 e 59 mmHg ou SpO₂ inferior ou igual a 89% e na presença de sinais de hipertensão arterial pulmonar/cor pulmonale (policitemia, edema periférico, turgência jugular, segunda bulha cardíaca hiperfonética, eletrocardiograma com onda p pulmonalis)(75).

Havendo indicação de oxigenoterapia de longa duração, deve-se estabelecer o fluxo de oxigênio necessário para manter PaO₂ superior a 60 mmHg e SpO₂ superior a 90%, por meio de teste com cateter nasal por pelo menos 30 minutos. Esses testes devem ser realizados em serviços especializados.

No caso de indicação durante o repouso, a oxigenoterapia deve ser utilizada também durante o sono e o exercício, com ajustes conforme necessário, a fim de manter SpO₂ superior a 90%. A duração mínima diária deve ser de 15 horas(76). De forma geral, incentiva-se o uso de equipamentos concentradores de oxigênio, por seu menor custo final.

Quadro 4 - Tratamento medicamentoso e não medicamentoso conforme diferentes níveis de gravidade da DPOC em paciente clinicamente estável (1, 9, 47, 77).

CLASSIFICAÇÃO	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	CONDUTA TERAPÊUTICA COMPLEMENTAR
Estágio I Leve	Sintomas eventuais: B2CA conforme a necessidade (alívio e antes de exercício).	Realizar aconselhamento antitabagismo. Avaliar indicação de terapia medicamentosa para cessação do tabagismo (sinais de dependência farmacológica elevada). Avaliar e tratar comorbidades. Orientar medidas de autocuidado para exacerbações. A cada consulta, avaliar sintomas e comprometimento funcional (espirometria, escala m MRC), estado nutricional, resposta e tolerância ao tratamento medicamentoso, bem como revisar técnica de uso de dispositivos inalatórios. Realizar espirometria anual. Indicar vacinação se apropriado. Realizar o tratamento em unidades básicas de saúde.
Estágio II Moderada	B2CA (brometo de ipratrópio, salbutamol ou fenoterol) em uso não fixo (conforme a necessidade). Se houver dispneia moderada ou intensa persistente (índice do m MRC superior ou igual a 2), usar B2LA (formoterol ou salmeterol) 1-2 vezes/dia.	Todos os anteriores e mais: Considerar reabilitação pulmonar. Considerar avaliação por pneumologista. Revisar esquema de vacinas. Realizar o tratamento em unidades básicas de saúde.
Estágio III Grave	B2LA (formoterol ou salmeterol) 2 vezes/dia e B2CA (brometo de ipratrópio, salbutamol ou fenoterol) se necessário. Associar corticosteroide inalatório se 2 ou mais exacerbações moderadas ou graves no ano anterior que exijam tratamento com antibiótico e corticosteroide (suspender se não for observada melhora sintomática após 3-6 meses**); considerar redução de dose ou suspensão na ocorrência de pneumonia). Oxigenoterapia conforme avaliação.	Todos os anteriores e mais: Avaliar trocas gasosas periodicamente (gasometria arterial). Considerar avaliação da função pulmonar completa (volumes e capacidades pulmonares, difusão pulmonar, teste da caminhada), especialmente na presença/suspeita de comorbidade pulmonar ou cardiovascular significativa. Avaliar sinais de <i>cor pulmonale</i> . Avaliar sinais de depressão. Recomendar acompanhamento em serviço especializado em Pneumologia.
Estágio IV Muito grave	Todos os relacionados no estágio III Oxigenoterapia contínua.	Todos os anteriores e avaliar indicação de tratamento cirúrgico (cirurgia redutora se enfisema bolhoso ou heterogêneo; ver critérios para indicação de transplante pulmonar). Recomendar acompanhamento em serviço especializado em Pneumologia.

* Aplicar o teste de Fagerström (Apêndice II) e escala de Prochaska (Apêndice III).

** A melhora clínica deve ser aferida objetivamente, incluindo redução de dispneia avaliada pela escala m MRC, melhora da tolerância ao exercício, função pulmonar, ocorrência e gravidade das exacerbações.

8.3 EXACERBAÇÕES

Na avaliação inicial das exacerbações, deverão ser identificadas as causas (infecciosas ou não infecciosas) e os sinais de gravidade, bem como deverá ser ajustado o esquema de broncodilatadores, iniciando-se com corticosteroides sistêmicos ou antibióticos se adequado(54,78). Hospitalização deve ser indicada conforme a gravidade e os fatores de risco para complicações(1,11) (Apêndice IV).

Medidas educativas devem ser empregadas com vistas a instrumentalizar os pacientes para a identificação dos primeiros sinais de exacerbação, capacitando-os a tomar medidas de autocuidado pertinentes. Os pacientes devem ser orientados a buscar atendimento médico caso os sintomas sejam graves ou persistentes.

8.4 FÁRMACOS

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 200 e 400mcg e aerossol de 200 mcg e 250mcg.
- Budesonida: cápsula inalante de 200 mcg e 400 mcg ou pó inalante e aerossol oral de 200 mcg.
- Formoterol + budesonida: cápsula inalante ou pó inalante de 6mcg + 200 mcg ou de 12 mcg + 400 mcg.
- Fenoterol: aerossol de 100 mcg.
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 mcg.
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/mL
- Salmeterol: aerossol oral ou pó inalante de 50 mcg.
- Prednisona: comprimidos de 5mg e 20 mg
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/mL (equivalente a 3,0 mg de prednisolona/mL).
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg.
- Brometo de ipratrópio: solução inalante de 0,25 mg/mL e aerossol oral de 0,02 mg/dose.

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Broncodilatadores de curta ação (salbutamol, fenoterol)

Devem ser utilizados 200-400 mcg de salbutamol ou equivalente a cada 4-6 horas. Para alívio de broncoespasmo agudo ou antes de esforço físico, recomendam-se 200-400 mcg de salbutamol ou equivalente (aerossol dosimétrico; nebulização: 2,5-5 mg, em 10-15 minutos). Deve haver orientação sobre a técnica inalatória. É fundamental a adaptação dos pacientes ao dispositivo inalatório, especialmente dos com obstrução grave (VEF1 inferior a 40%). Para esses, quando usado aerossol dosimetrado, é recomendada a administração com aerocâmaras de grande volume (500-750 ml), podendo-se optar pela manobra de inalação em volume corrente (sem inspiração forçada nem pausa respiratória final; realizar 5-10 inalações para cada jato disparado na aerocâmara). Nebulização é uma alternativa para pacientes com dificuldade de realização da manobra inalatória adequada para uso de aerossol(9).

Brometo de Ipratrópio

A dose para pacientes clinicamente estáveis é de 2-4 jatos (40-80 mcg; aerossol dosimétrico), por via inalatória, 3-4 vezes/dia. Geralmente não é recomendado seu uso isolado para alívio de broncoespasmo agudo devido ao início mais lento de ação quando comparado com B2CA. Para nebulização deve ser usado 0,25-0,5 mg (20-40gotas/1 a 2ml da solução para nebulização) a cada 4-6 horas. A solução para nebulização deve ser diluída em solução salina fisiológica até um volume final de 3-4 mL. Deve haver orientação sobre o uso correto do dispositivo inalatório e sobre a possibilidade de contato das partículas com os olhos. Sinais e sintomas oculares sugestivos de glaucoma (dor ou desconforto, visão embaçada, visão de halos ou imagens coloridas em associação com vermelhidão conjuntival) devem ser observados.

Broncodilatadores de longa ação (salmeterol, formoterol)

A dose padrão de salmeterol é de 50 mcg, por via inalatória, 2 vezes/dia, enquanto a do formoterol é de 12-24 mcg, 2 vezes/dia. Os pacientes devem ser orientados a usar somente os inaladores específicos, a inalar uma cápsula por vez e a não usar mais de 2 vezes/dia, exceto se houver recomendação expressa do médico, não ultrapassando a dose máxima diária recomendada de 48 mcg/dia.

Corticosteroides inalatórios (budesonida, beclometasona)

No tratamento da DPOC, as doses de corticosteroides são maiores do que as usadas para asma, variando entre 800-1.500 mcg/dia de budesonida ou equivalente. Corticosteroides inalatórios por aerossol devem ser administrados através de aerocâmaras artesanais ou industriais. Em pacientes com obstrução grave de vias aéreas

(VEF1 inferior a 40%), deve-se avaliar se o fluxo inspiratório é suficiente para disparar dispositivos de pó seco. Nesses casos, dispositivos independentes de esforço, como aerossol associado a aerocâmara de grande volume, podem ser mais adequados. Pode ser útil usar B2CA (menor dose efetiva) 5-10 minutos antes do corticosteroide inalatório. Orienta-se a realização da lavagem da boca após cada inalação. Aerocâmaras artesanais ou industriais devem ser empregadas com aerossóis dosimetrados, a fim de aumentar a deposição nas vias aéreas inferiores e reduzir efeitos adversos na orofaringe.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona e hidrocortisona)

Nas exacerbações agudas, a dose é de 1 mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona por 10 a 14 dias. Hidrocortisona na dose de 200 mg, por via intravenosa, de 6/6 horas, é reservada para pacientes sem possibilidade de uso por via oral, devendo a transição para essa via ser realizada logo que possível. Para manutenção em uso oral, o fármaco deve ser ingerido preferencialmente pela manhã. Se o paciente fez uso de prednisolona por mais de 3 semanas, deve ser feita redução gradual até que se atinja dose diária equivalente a 7,5 mg. A partir daí, a redução da dose deve ser mais lenta, a fim de permitir a recuperação da função adrenal. O paciente deve ser orientado quanto a fazer uso do fármaco somente com prescrição, nas doses e no tempo previstos.

Nas apresentações associadas, a posologia dos fármacos é a mesma preconizada para os fármacos isoladamente.

8.6 VACINAS

Com o objetivo de reduzir as complicações decorrentes de infecção, recomendam-se as seguintes vacinas, conforme o Programa Nacional de Imunizações:

- vacina anti-influenza (anual): todos os pacientes com DPOC (1,79); e
- vacina pneumocócica polivalente (23-valente): todos os pacientes com DPOC em estágio III ou IV; pacientes em qualquer estágio da doença se houver comorbidades associadas a maior risco de doença pneumocócica grave (diabetes melito, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, etc.) (77).

8.7 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Uma vez indicado, o tratamento da DPOC deve ser feito por toda a vida.

8.8 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução de morbimortalidade;
- Melhora da qualidade de vida;
- Redução do absenteísmo ao trabalho;
- Redução da utilização dos serviços de saúde.

9 MONITORIZAÇÃO

A oximetria ambulatorial domiciliar não invasiva em repouso deve ser solicitada e repetida periodicamente a partir do estágio II da doença (a cada 6-12 meses). Se for observada saturação periférica de oxigênio (SpO2) igual ou inferior a 90%, com vistas a julgar a necessidade de oxigenoterapia, deve-se solicitar gasometria arterial para avaliação de PaO2 e PaCO2, estando o paciente clinicamente estável e respirando em ar ambiente. Em pacientes com DPOC grave ou muito grave, ou mediante suspeita clínica, deve ser avaliada também a SpO2 no exercício (teste da caminhada). Confirmando-se hipoxemia, o paciente deve ser encaminhado a serviço especializado em Pneumologia.

Regularmente devem ser avaliados os sintomas e a frequência das exacerbações, a adesão ao tratamento e a tolerabilidade a efeitos adversos. Falta de resposta da terapêutica sobre a função pulmonar não exclui o benefício clínico, devendo esse ser analisado objetivamente por meio de parâmetros clínicos (número e gravidade das exacerbações, uso de corticosteroides orais, visitas a emergências, hospitalizações, classe funcional quando estável), frequência das exacerbações agudas e tolerância ao tratamento (11,12,15).

9.1 EFEITOS ADVERSOS

Broncodilatadores de curta ação (salbutamol, fenoterol)

Os efeitos adversos mais comuns são tremores, cefaleia e taquicardia; os incomuns, palpitações, câimbras, irritação na boca e garganta. Pode haver piora transitória da oxigenação arterial após administração em exacerbações moderadas ou graves (80). Raramente ocorre hipopotassemia;



muito raramente podem ocorrer arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia supraventricular e extrassístoles, broncoespasmo paradoxal, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade.

Brometo de ipratrópio

Os efeitos adversos mais comuns são tosse, palpitação, tontura, erupção cutânea, náusea, xerostomia, faringite, retenção urinária, taquicardia supraventricular e aumento da pressão intraocular.

Broncodilatadores de longa ação (salmeterol, formoterol)

Os efeitos adversos mais comuns do salmeterol (entre 1%-10% dos casos) são tremor e cefaleia, palpitações e câimbras; os incomuns são rash cutâneo e taquicardia. Muito raramente ocorrem reações anafiláticas, hiperglicemia, artralgias e arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles, irritação orofaríngea e broncoespasmo paradoxal. Tremor e cefaleia tendem a ser transitórios e a melhorar com a continuidade do tratamento. O tremor, assim como a taquicardia, é mais comum com doses superiores a 50 mcg, 2 vezes/dia (35).

Os efeitos adversos mais comuns do formoterol (entre 1%-10% dos casos) são tremor e cefaleia, palpitações e câimbras; os incomuns, broncoespasmo, irritação na garganta, taquicardia, edema periférico, tontura, alteração de paladar e distúrbios psiquiátricos. Muito raramente ocorrem reações de hipersensibilidade, náusea, hiperglicemia, artralgias e arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles. Hipopotassemia pode ocorrer após a administração de 24 mcg de formoterol, mas não é esperada com doses de 12 mcg nem como com doses de até 50 mcg de salmeterol. Deve-se atentar para a soma de efeitos com B2CA usados concomitantemente. Recomendam-se cuidado especial e monitorização em casos graves, devido ao risco de agravamento por terapêuticas concomitantes, como corticosteroides e diuréticos.

Em pacientes com DPOC com histórico de arritmias cardíacas e hipoxemia (PaO₂ inferior a 60 mmHg), o uso de agonistas beta-2 deve ser cauteloso, recomendando-se a monitorização com exame clínico e eletrocardiografia logo após o início do uso. A correção da hipoxemia é recomendada sempre que possível. O risco de cardiotoxicidade é maior após administração de 24 mcg de formoterol do que após 12 mcg de formoterol e 50 mcg de salmeterol, doses não recomendadas nessas situações. O salmeterol na dose de 100 mcg parece ser igualmente seguro, mas não acrescenta vantagens em termos de melhora da função pulmonar em relação à dose de 50 mcg, não sendo, por isso, recomendada na prática. Os fármacos devem ser administrados com cautela nas seguintes situações: estenose aórtica subvalvar idiopática, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca descompensada, prolongamento suspeito ou conhecido do intervalo QT, hipertireoidismo e diabetes melito(81).

Corticosteroides inalatórios

Os efeitos adversos locais dos corticosteroides inalatórios e as formas de prevenção estão apresentados no Quadro 5.

Quadro 5 - Efeitos adversos locais de corticosteroides inalatórios (1,9,64).

EFEITOS ADVERSOS	PREVENÇÃO	OBSERVAÇÕES
Candidíase oral	Usar aerocâmara. Lavar a boca após o uso.	
Rouquidão	Revisar a dose. Preferir inaladores de pó.	Decorre de miopatia dos músculos da laringe; É dose dependente; não é prevenido por espaçador.
Tosse	Usar aerocâmara. Preferir inalador de pó.	É mais frequente com o uso de aerossol dosimétrico (propelente) ou inaladores com excipiente lactose. Pode ser acompanhada de broncoespasmo.
Irritação na garganta	Usar aerocâmara. Mudar o tipo de dispositivo/propelente.	Deve-se avaliar a possibilidade de candidíase.

Os efeitos adversos sistêmicos mais comuns são supressão do eixo hipófise-suprarrenal, hiperglicemia, estrias, púrpura, acne e catarata. Também foram relatados hipertensão arterial sistêmica e retardo de crescimento em crianças. O risco de efeitos adversos sistêmicos aumenta com a dose e o tempo de uso. Com doses de beclometasona ou budesonida inferiores a 800 mcg/dia praticamente não há alteração no nível de cortisol plasmático matinal ou na excreção urinária de cortisol livre. Corticosteroides inalatórios em dose alta estão associados a aumento do risco de pneumonia. O uso crônico de doses superiores ao equivalente a 1.000-1.500 mcg/dia de budesonida pode estar associado a aumento do risco para osteoporose e fraturas (34, 71, 82).

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios

Os efeitos adversos mais comuns são hipertensão, hiperglicemia, ganho de peso, púrpura, alterações do estado mental, depressão, miopatia, supressão adrenal, osteoporose, estrias, fragilidade capilar, telangiectasias, acne, leucocitose, glaucoma, catarata subcapsular e tuberculose. A suspensão abrupta do tratamento com doses de até 40 mg/dia por até 3 semanas tem um baixo risco de insuficiência adrenal, mas pacientes que recebem cursos mais longos ou repetidos de corticosteroides devem ser adequadamente avaliados quanto ao esquema de suspensão. Indivíduos submetidos a tratamento prolongado (mais de 3 semanas) com doses superiores às fisiológicas (cerca de 7,5 mg/dia de prednisolona ou equivalente) devem receber dose de estresse de corticosteroides durante episódios de doença aguda ou trauma grave. Insuficiência adrenal pode persistir por mais de 1 ano após a descontinuação do tratamento crônico com esteroides. Pacientes em uso crônico devem ser avaliados periodicamente para o risco de osteoporose (ver protocolo específico do Ministério da Saúde).

Diabéticos e hipertensos devem intensificar, respectivamente, o controle glicêmico e o de medidas de pressão arterial.

9.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Broncodilatadores de curta ação (salbutamol, fenoterol)

Betabloqueadores não seletivos, como o propranolol, produzem antagonismo. Deve-se considerar a potencialização do risco de hipopotassemia com diuréticos e outros agentes que espoliam potássio. Há somação de efeitos com associação de simpaticomiméticos.

Brometo de ipratrópio

Somação de efeitos e toxicidade pode ocorrer com o uso concomitante de outros medicamentos com propriedades anticolinérgicas, mas é improvável devido à baixa absorção sistêmica do ipratrópio.

Broncodilatadores de longa ação (salmeterol, formoterol)

Deve-se evitar o uso de salmeterol ou formoterol com betabloqueadores, inclusive colírios. Em pacientes usuários de quinidina, disopirâmida, procainamida, fenotiazínicos, anti-histamínicos, inibidores da monoamino-oxidase e antidepressivos tricíclicos ou quaisquer outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT, a administração desses fármacos deve ser realizada com cautela. Outros simpaticomiméticos podem provocar aumento de efeitos adversos. Hipopotassemia pode ser potencializada por diuréticos, esteroides e xantinas, aumentando o risco de intoxicação digitalica em usuários dessas associações.

Corticosteroides sistêmicos não inalatórios (prednisona, prednisolona)

Fenobarbital, fenitoína e rifampicina diminuem a eficácia dos corticosteroides. Corticosteroides podem reduzir a eficácia de vacinas, antagonizar o efeito anti-hipertensivo de diuréticos e aumentar o efeito de medicamentos hipopotassemiantes da acetazolamida, diuréticos de alça e tiazídicos. Podem ainda aumentar a depuração renal de salicilatos e reduzir a absorção de cálcio. Alcool e cafeína pioram a irritação gástrica. Erva de São João pode diminuir o nível sérico de corticosteroides.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes a partir do estágio III (ver Quadro 5) devem ser acompanhados por pneumologista em serviço especializado.



11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jardim JR, Oliveira J, Nascimento O. II Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Bras Pneumol*. 2004;30:s1-s42.
- Jardim J, Camelier AA, Rose FW, Perez-Padilla R, Hallal P, Vitoria C, et al. PLATINO: A population based study on the prevalence of COPD in São Paulo, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):A222.
- Pessoa C, Pessoa R. Epidemiologia da DPOC no presente – aspectos nacionais e internacionais. *Pulmão RJ - Atualizações Temáticas*. 2009;1(1):7-12.
- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS [Internet]. Brasília: DATASUS; 2010. [capturado em 12 abr. 2010] Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>
- Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1394-9.
- Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002999.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):532-55.
- National Clinical Guideline Centre (UK). Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2010. [capturado em 11 abril. 2013]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65039/>
- Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD007851.
- Ferguson GT, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease [Internet]. [atualizado em 29 mar. 2013; acessado em 20 de nov. 2012] Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-stable-chronic-obstructive-pulmonary-disease>
- Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther Adv Respir Dis*. 2012 Apr;6(2):67-78.
- Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Periodontol*. 2003 Dec;8(1):54-69.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
- Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J*. 2009 Sep;34(3):634-40.
- Brasil. Portaria SAS/MS nº 442, de 13/08/2004. Aprova o Plano para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS. *DOU* 2004; 158.
- Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, et al. GOLD 2011 disease severity classification in the COPDGene study: a prospective cohort study. *Lancet Resp Med*. 2013 Mar;1(1):43-50.
- Wedzicha JA. GOLD and ABCD- a good start, but now for the evidence? *Lancet Resp Med*. 2013 Mar;1(1):4-5.
- Soriano JB, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Distribution and prognostic validity of the new GOLD grading classification. *Chest*. 2012 Sep 10. doi: 10.1378/chest.12-1053. [Epub ahead of print]

21. O'Reilly J, Jones MM, Parnham J, Lovibond K, Rudolf M. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2010 Jun 25;340:c3134.
22. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):932-46.
23. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Prog Behav Modif*. 1992;28:183-218.
24. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med*. 2003 Mar;18(3):213-21.
25. Guell R, Resqueti V, Sangeris M, Morante F, Martorell B, Casan P, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on psychosocial morbidity in patients with severe COPD. *Chest*. 2006 Apr;129(4):899-904.
26. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003793.
27. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007 Nov 6;147(9):639-53.
28. Benzo R, Farrell MH, Chang CC, Martinez FJ, Kaplan R, Reilly J, et al. Integrating health status and survival data: the palliative effect of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug 1;180(3):239-46.
29. Salpeter SR. Bronchodilators in COPD: impact of beta-agonists and anticholinergics on severe exacerbations and mortality. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):11-8.
30. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD006101.
31. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001104.
32. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, Lohr KN. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med*. 2006 May-Jun;4(3):253-62.
33. Calverley PM, Kuna P, Monso E, Costantini M, Petruzzelli S, Sergio F, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med*. 2010 Dec;104(12):1858-68.
34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775-89.
35. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax*. 2010 Aug;65(8):719-25.
36. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Sep 1;164(5):778-84.
37. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1093-103.
38. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med*. 2011 May;105(5):719-26.
39. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J*. 2011 Feb;37(2):273-9.
40. Rennard S, Bantje T, Centanni S, Chanez P, Chuchalin A, D'Urzo A, et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir Med*. 2008 Jul;102(7):1033-44.
41. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):19-26.

42. Welsh EJ, Cates CJ, Poole P. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist versus tiotropium for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(5):CD007891.
43. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* Apr 17;146(8):545-55.
44. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* Oct 15;180(8):741-50.
45. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, Ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Med.* 2009;7:2.
46. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology.* 2011 Feb;16(2):350-8.
47. Mills EJ, Druyts E, Ghement I, Puhan MA. Pharmacotherapies for chronic obstructive pulmonary disease: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2011;3:107-29.
48. Karner C, Cates CJ. Combination inhaled steroid and long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD008532.
49. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD003902.
50. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol.* 2007 Apr;33(2):152-60.
51. Molino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1(3):261-6.
52. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1552-60.
53. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdosteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther.* 2010 Apr;23(2):135-44.
54. Daniels JM, Sniijders D, de Graaff CS, Vlaspolter F, Jansen HM, Boersma WG. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jan 15;181(2):150-7.
55. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 1;178(11):1139-47.
56. Ram FS, Brocklebank DM, Muers M, Wright J, Jones PW. Pressurised metered-dose inhalers versus all other hand-held inhalers devices to deliver bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002170.
57. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus long-acting beta-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006829.
58. Kerstjens HA, Bantje TA, Luursema PB, Sinninghe Damste HE, de Jong JW, Lee A, et al. Effects of short-acting bronchodilators added to maintenance tiotropium therapy. *Chest.* 2007 Nov;132(5):1493-9.
59. Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus short acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD001387.
60. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Aug 15;178(4):332-8.
61. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 3;374(9696):1171-8.
62. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus inhaled steroids for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006826.

63. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J*. 2003 Apr;21(4):633-6.
64. Yang IA, Fong KM, Sim EH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD002991.
65. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2008 Aug;30(8):1416-25.
66. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009 Feb 9;169(3):219-29.
67. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjobring U, Thoren A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):712-9.
68. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008 Nov 26;300(20):2407-16.
69. Frith PA. Combination therapy with long-acting beta-agonists plus inhaled corticosteroids is no more effective than LABA monotherapy for mortality outcomes and severe exacerbations in moderate to very severe COPD and is associated with serious adverse effects. *Evid Based Med*. 2010 Jun;15(3):78-9.
70. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 15;175(2):144-9.
71. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD003794.
72. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest*. 2010 Feb;137(2):318-25.
73. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000 May 13;320(7245):1297-303.
74. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med*. 2007 Mar;101(3):371-7.
75. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001744.
76. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005372.
77. Granger R, Walters J, Poole PJ, Lasserson TJ, Mangtani P, Cates CJ, et al. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD001390.
78. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest*. 2007 Dec;132(6):1741-7.
79. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD002733.
80. McCrory DC, Brown CD. Inhaled short-acting beta2-agonists versus ipratropium for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD002984.
81. Hanrahan JP, Grogan DR, Baumgartner RA, Wilson A, Cheng H, Zimetbaum PJ, et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):319-28.
82. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):699-708.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
BECLOMETASONA, BUDESONIDA, FENOTEROL, FORMOTEROL,
SALBUTAMOL, SALMETEROL, METILPREDNISOLONA

Eu, _____ (nome do(a) paciente),
 declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos
 relacionados ao uso de **beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol e**
metilprednisolona, indicados para o tratamento da **doença pulmonar obstrutiva crônica**.

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

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

- diminuição das internações hospitalares;
- diminuição das faltas ao trabalho em virtude da doença;
- melhora da condição de saúde;
- melhora da qualidade de vida.

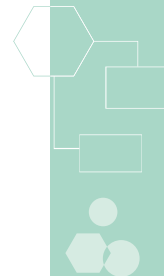
Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos
 adversos e riscos:

- os riscos na gravidez e na amamentação ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide,
 devo avisar imediatamente o médico;
- **efeitos adversos da beclometasona e budesonida:** problemas na fala (reversíveis com a suspensão
 do tratamento), infecções na boca (candidíase), boca seca, alteração do paladar, irritação na garganta,
 tosse, infecções urinárias, inchaço, cansaço, reações alérgicas de pele, palpitação, taquicardia, dor
 abdominal, vertigem, tontura, ganho de peso; efeitos adversos mais raros: náuseas, vômitos, coceira,
 problemas na visão, agitação, depressão, insônia, faringite, sinusite, alteração do ciclo menstrual,
 diarreia ou constipação, febre, dores de cabeça, infecções virais, 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);
- **efeitos adversos do fenoterol, formoterol, salbutamol e salmeterol:** ansiedade, agitação, insônia,
 náuseas, vômitos, dores abdominais, prisão de ventre, tonturas, dores de cabeça, diminuição dos níveis
 de potássio no sangue, tremores, palpitações, tosse, respiração curta, alteração do paladar, secura da
 boca, dor muscular, reações alérgicas de pele, problemas no coração, aumento ou diminuição intensa
 da pressão arterial, inchaço dos pés e das mãos, cansaço, infecções do trato respiratório, falta de ar,
 insônia, depressão, dor de dente, alteração do ciclo menstrual e problemas de visão;
- **efeitos adversos da metilprednisolona:** retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas
 no coração, fraqueza nos músculos, osteoporose, problemas de estômago (úlceras), inflamação do
 pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na
 menstruação e manifestação de diabetes melito;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante
 de outros medicamentos.

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

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

() Sim () Não



Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

- () beclometasona
- () budesonida
- () fenoterol
- () formoterol
- () salbutamol
- () salmeterol
- () metilprednisolona

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

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



APÊNDICES**I. ESCALA DE DISPNEIA MODIFICADA - MEDICAL RESEARCH COUNCIL**

Classificação	Características
Grau I	Falta de ar surge quando realiza atividade física intensa (correr, nadar, praticar esporte).
Grau II	Falta de ar surge quando caminha de maneira apressada no plano ou quando caminha em subidas.
Grau III	Anda mais devagar do que pessoas da mesma idade devido à falta de ar; ou quando caminha no plano, no próprio passo, para para respirar.
Grau IV	Após andar menos de 100 metros ou alguns minutos no plano, para para respirar.
Grau V	Falta de ar impede que saia de sua casa; tem falta de ar quando troca de roupa.

II. TESTE DE FAGERSTRÖM

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?

Dentro de 5 minutos (3)

Entre 6 e 30 minutos (2)

Entre 31 e 60 minutos (1)

Após 60 minutos (0)

2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, bibliotecas, etc.?

Sim (1)

Não (0)

3. Que cigarro do dia traz mais satisfação?

O primeiro da manhã (1)

Outros (0)

4. Quantos cigarros você fuma por dia?

Menos de 10 (0)

de 11 a 20 (1)

de 21 a 30 (2)

Mais de 31 (3)

5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?

Sim (1)

Não (0)

6. Você fuma, mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?

Sim (1)

Não (0)

Grau de Dependência:

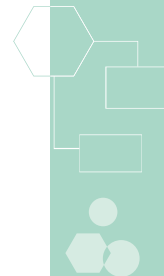
0 – 2 pontos = muito baixo

3 – 4 pontos = baixo

5 pontos = médio

6 – 7 pontos = elevado

8 – 10 pontos = muito elevado



III. ESTÁGIOS DE MOTIVAÇÃO PARA A CESSAÇÃO DO TABAGISMO (PROCHASKA E DI CLEMENTE)

- Pré-contemplação: estágio em que não há intenção de mudança nem mesmo uma crítica a respeito do conflito envolvendo o comportamento-problema.
- Contemplação: estágio que se caracteriza pela conscientização de que existe um problema, no entanto há uma ambivalência quanto à perspectiva de mudança.
- Ação: estágio em que o paciente escolhe uma estratégia para a realização desta mudança e toma uma atitude neste sentido.
- Manutenção: estágio em que se trabalham a prevenção à recaída e a consolidação dos ganhos obtidos durante o estágio Ação.

IV. CRITÉRIOS PARA HOSPITALIZAÇÃO POR EXACERBAÇÕES AGUDAS

- Resposta insatisfatória ao tratamento ambulatorial
- Piora significativa da dispneia
- Prejuízo no sono ou na alimentação devido aos sintomas
- Agravamento de hipoxemia
- Agravamento da hipercapnia/acidose respiratória aguda
- Alteração no estado mental
- Incapacidade para o autocuidado ou falta de condições no domicílio
- Incerteza diagnóstica
- Comorbidades clinicamente significativas, como pneumonia, cardiopatia, diabetes mellitus ou
- insuficiência renal

V. CLASSIFICAÇÃO DE RISCO DA DPOC - GOLD 2011

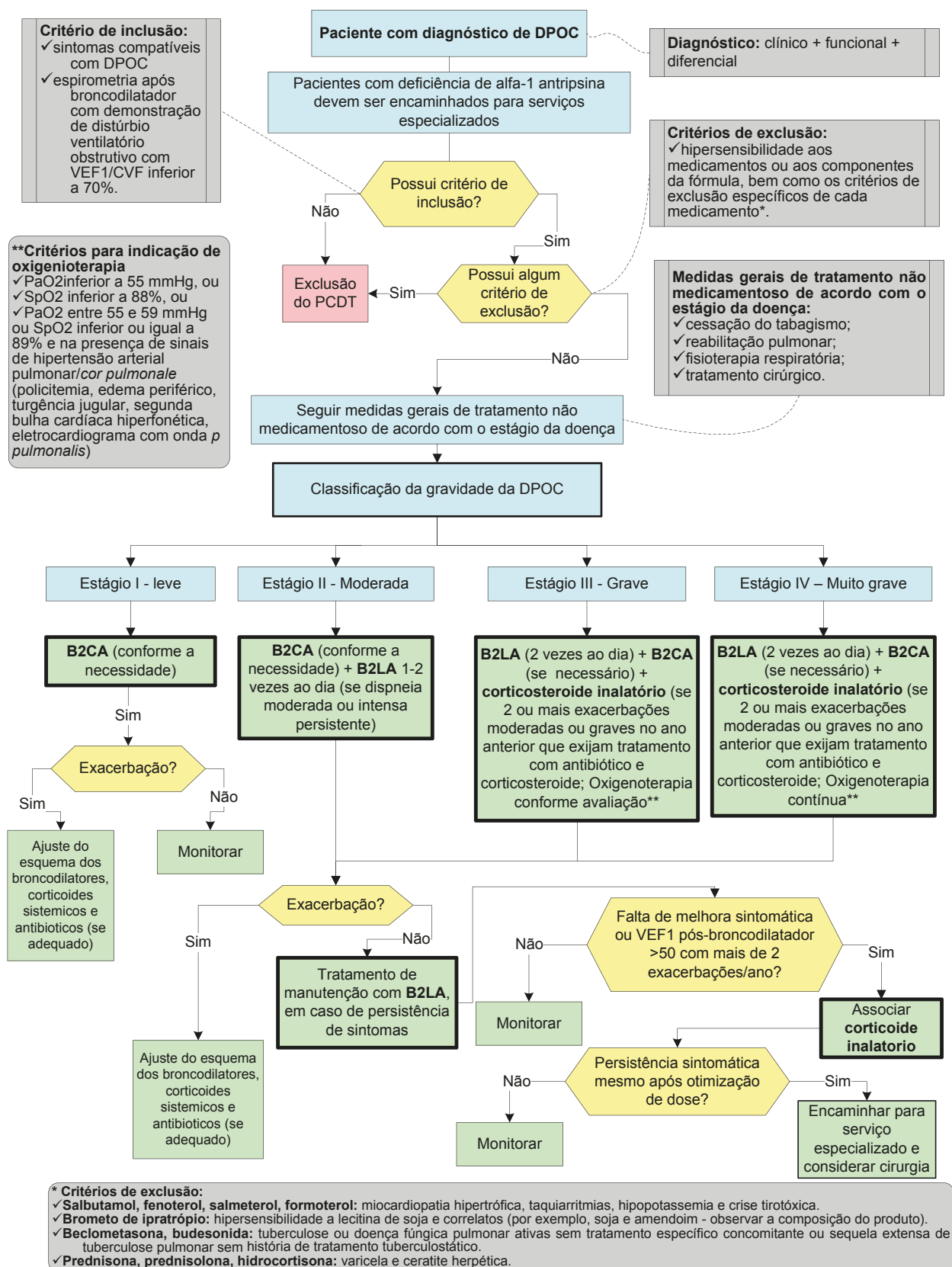
<u>Grupo A</u> - Grupo de baixo risco, poucos sintomas com menos de uma exacerbação ao ano: Espirometria com classificação leve ou moderada (VEF1 pós-BD acima de 50% do previsto), menos de uma exacerbação ao ano e índice m MRC abaixo de 2 , ou CAT* abaixo de 10.
<u>Grupo B</u> - Grupo de baixo risco, sintomas mais presentes e menos de uma exacerbação ao ano: Espirometria com classificação leve ou moderada, menos de uma exacerbação ao ano e índice m MRC abaixo de 2 ou CAT acima de 10.
<u>Grupo C</u> - Grupo de alto risco devido à presença de baixo VEF1 e mais de uma exacerbação ao ano, apesar de poucos sintomas respiratórios: Espirometria com classificação grave ou muito grave (VEF1pós-BD abaixo ou igual a 50% do previsto), mais de duas exacerbações ao ano e índice m MRC abaixo de 2 ou CAT abaixo de 10.
<u>Grupo D</u> - Grupo de alto risco com muitos sintomas, grave obstrução ao fluxo aéreo e muitas exacerbações ao ano: Espirometria com classificação grave ou muito grave, mais de duas exacerbações ao ano e índice m MRC igual ou acima de 2 ou CAT igual ou acima de 10.

*CAT: COPD Assessment Test ®; m MRC: escala de dispneia modificada do *Medical Research Council*.



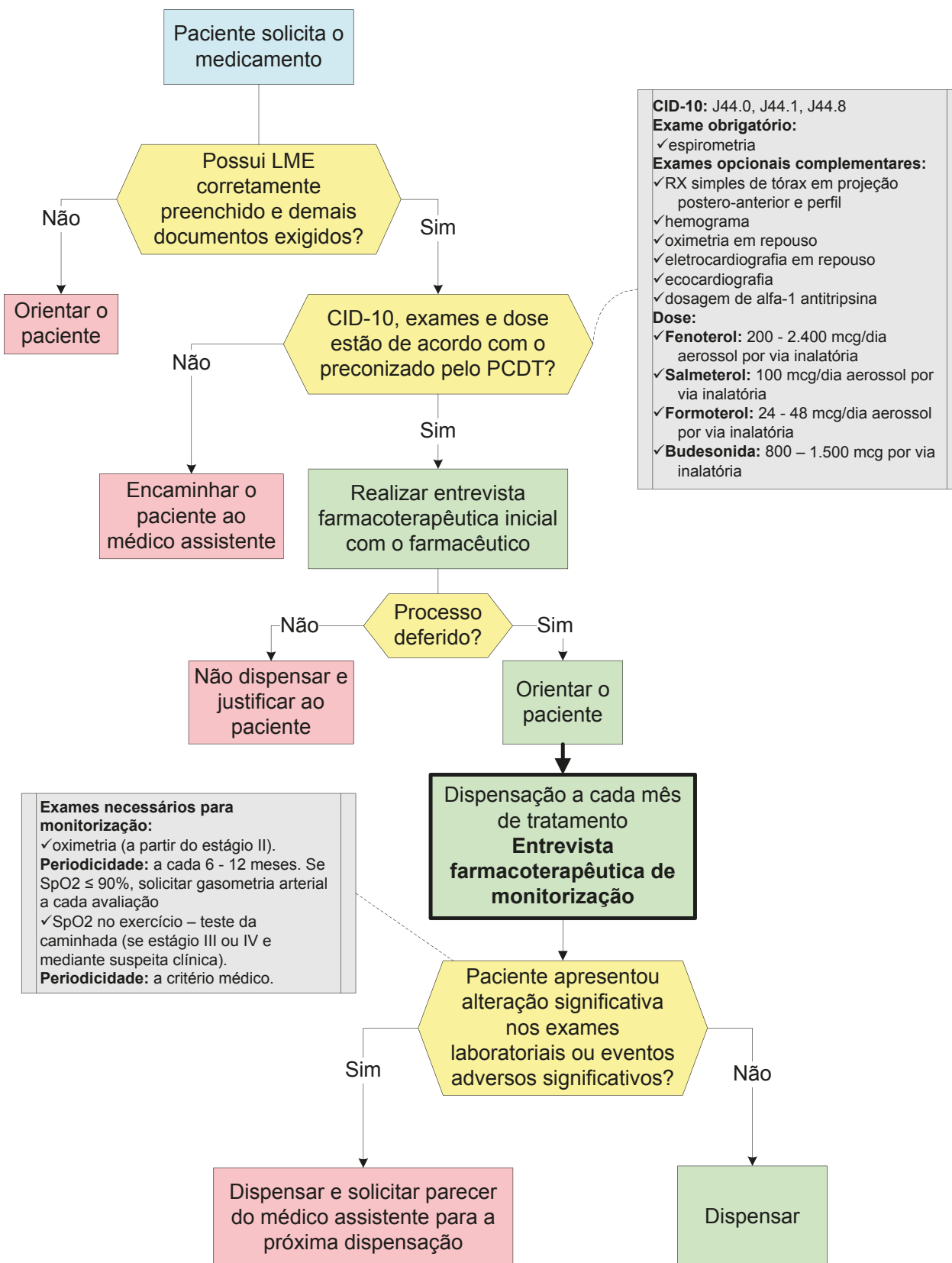
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC

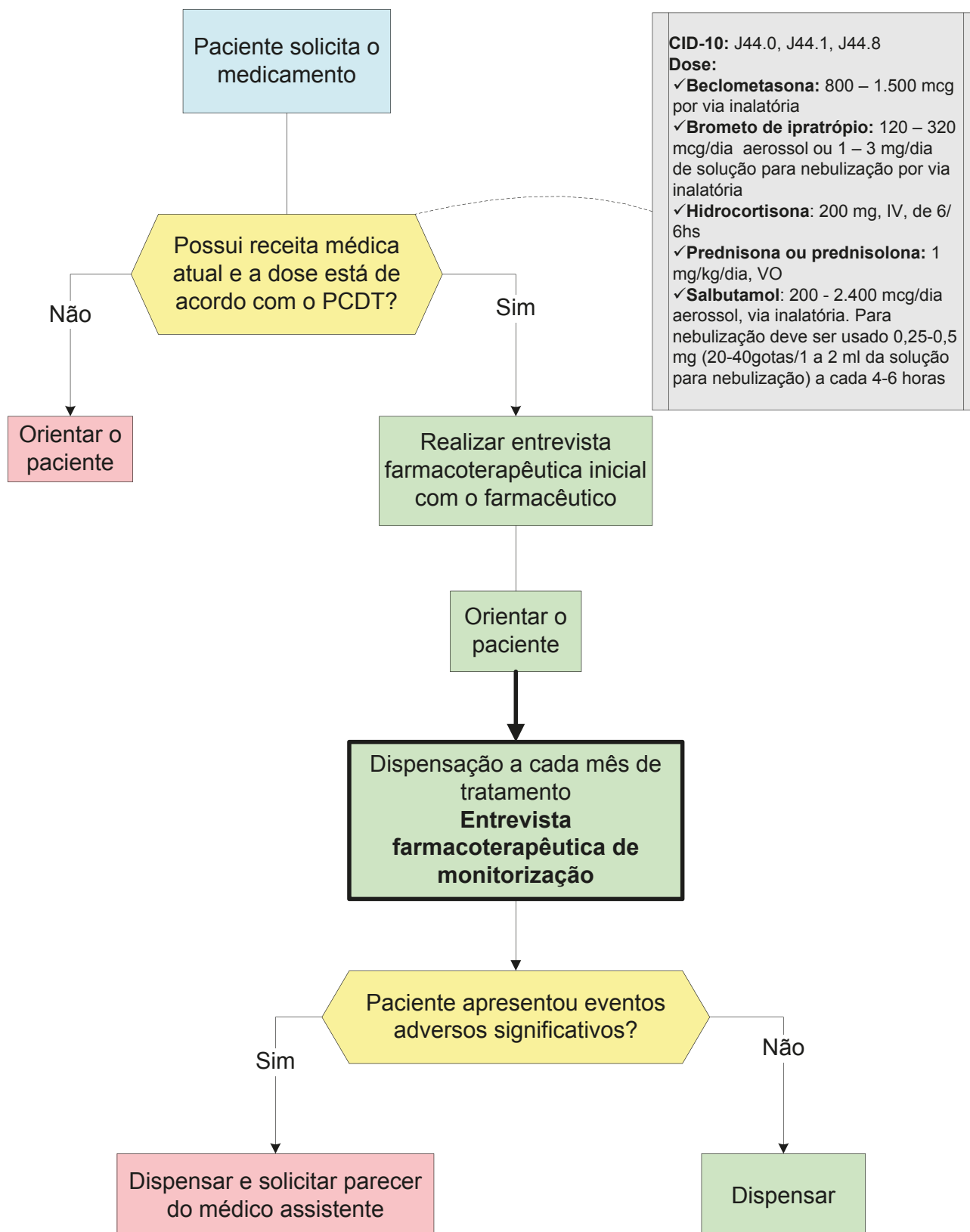


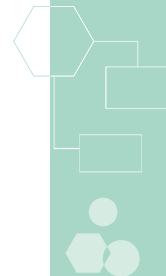
FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE BUDESONIDA, FENOTEROL, FORMOTEROL E SALMETEROL

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE BECLOMETASONA, HIDROCORTISONA, IPRATRÓPIO, PREDNISONA, PREDNISOLONA E SALBUTAMOL
DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Paciente é fumante?

☐ não

☐ sim → Encaminhar ao Programa de Cessação do Tabagismo

2.2 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

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

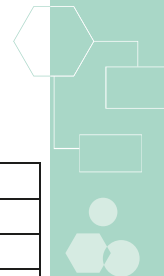
Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Observar as contraindicações específicas dos medicamentos indicados no PCDT.

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial	6° mês	12° mês
Data*			
Oximetria			
SpO2			
PaO2			
PaCo2			
Glicemia de jejum			
Potássio			

*Os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento, a gravidade da doença e a critério médico

3.1 Apresentou valores alterados?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose ou até mesmo interrupção do tratamento

não → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → passar para pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (para efeitos extrapiramidais recomenda-se uso de biperideno ou propranolol)



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA - DPOC**

☐ BECLOMETASONA ☐ BUDESONIDA ☐ FENOTEROL ☐ FORMOTEROL
☐ HIDROCORTISONA ☐ IPRATRÓPIO ☐ PREDNISONA
☐ PREDNISOLONA ☐ SALBUTAMOL ☐ SALMETEROL

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença crônica dos pulmões que diminui a capacidade para a respiração. Abrange o enfisema pulmonar (destruição dos alvéolos) e a bronquite crônica (infecção e obstrução dos brônquios).
- Ocorre mais frequentemente em pessoas acima dos 40 anos, fumantes ou ex-fumantes. A exposição crônica e prolongada a substâncias tóxicas, poluição, gases ou fumaça também podem ocasionar o desenvolvimento da doença.
- Os sintomas mais comuns são: falta de ar excessivo, tosse e produção de catarro com ou sem chiado no peito.

2 MEDICAMENTO

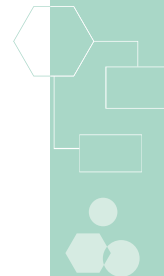
- Estes medicamentos melhoram os sintomas, com conseqüente melhora na qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Observe a apresentação e a dosagem do medicamento. Algumas vezes podem vir duas substâncias associadas no mesmo medicamento.
- Leia atentamente as instruções do dispositivo que você usará. Peça orientações ao médico ou farmacêutico quanto ao modo de usar. 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.
- Siga a orientação do seu médico, respeitando as doses, os horários e a duração 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 para compensar a que foi esquecida.
- **Prednisona:** tome os comprimidos com água, sem mastigar ou triturar, de preferência durante as refeições.



- **Solução oral de prednisolona:** utilize a seringa fornecida junto com o medicamento para medir a quantidade exata em ml, conforme a posologia recomendada pelo seu médico.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como irritação na garganta, infecções na boca, náuseas, vômitos, aumento da frequência dos batimentos do coração, coceiras, dificuldade para dormir.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com seu médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 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.
- Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.
- Os riscos na gravidez e na amamentação ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, avise imediatamente ao seu médico.
- Prednisona e Prednisolona: álcool e cafeína devem ser evitados por agravar a irritação gástrica.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

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 DO SUS.



EPILEPSIA

Portaria SAS/MS nº 1.319, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas no Medline/Pubmed com as palavras-chave “epilepsy” [Mesh] AND “drug therapy” [Mesh] AND “anticonvulsants” [Mesh].

Quando usados limites de meta-análises, ensaios clínicos randomizados, em língua inglesa, publicados entre 2004 e 31/01/2010, foram encontrados 236 artigos. Apenas os que referiam medicamentos disponíveis no Brasil foram considerados. Foram excluídos estudos referentes a procedimentos terapêuticos não farmacológicos, estudos primariamente de outras doenças neurológicas, outras metodologias (estudos abertos, comparações entre tratamentos precoces e tardios) e estudos com desfechos principais que não controle de crises (sono, reprodução, função cardíaca, refratariedade ao tratamento, cognição, gestação, funções executivas, alterações do sistema imunológico, emoções, qualidade de vida, osteoporose, descargas epileptiformes interictais, retirada de medicamentos), chegando-se a um total de 67 artigos elegíveis para referências bibliográficas.

Na base de dados Cochrane, em acesso realizado em 04/03/2010, utilizando-se a estratégia “epilepsy” AND “pharmacological treatment” foram identificadas 52 revisões sistemáticas que, avaliadas individualmente, resultaram em 17 revisões consideradas relevantes e incluídas na elaboração do Protocolo.

Foram também utilizados livros-textos de Neurologia e artigos não indexados.

Em 12/10/2013 foi realizada atualização da busca. Na base Medline/Pubmed, utilizando-se os mesmos termos e limites da busca original, foram obtidos 76 resultados. Desses, foram excluídos 74 e selecionados 2 para avaliação.

Na base EMBASE, utilizando-se os termos de busca ‘epilepsy’/exp AND ‘drug’/exp AND ‘therapy’/exp AND ‘anticonvulsants’/exp, limitando-se para revisões da Cochrane, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, meta-análises e publicações em língua inglesa, foram obtidos 35 resultados. Desses, foram excluídos 34, restando um estudo já previamente selecionado pela busca no Medline/Pubmed.

Na base Cochrane, efetuando-se a busca com o termo “epilepsy”, restringindo-se a revisões sistemáticas completas, foram obtidos 60 resultados. Desses, duas revisões haviam sido selecionadas previamente pela busca no Medline/Pubmed, 52 foram excluídas e 6 foram selecionadas para leitura. Além dos critérios de exclusão citados na busca original, foram excluídos estudos cujos resultados não tiveram relevância clínica, ou que foram insuficientes para resultar em nova recomendação ou alterar conduta previamente estabelecida. Na atualização da busca foram incluídos 8 estudos, todos revisões sistemáticas da Cochrane, sendo 7 atualizações de revisões sistemáticas previamente incluídas.

2 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas(1). Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado(2).

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população(3) e que cerca de 30% dos pacientes sejam refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes(4). A incidência estimada na população ocidental é de 1 caso para cada 2.000 pessoas por ano. A incidência de epilepsia é maior no primeiro ano de vida e volta

Consultores: José Augusto Bragatti, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

a aumentar após os 60 anos de idade. A probabilidade geral de ser afetado por epilepsia ao longo da vida é de cerca de 3%(5). No Brasil, Marino e colaboradores(6) e Fernandes e colaboradores(7) encontraram prevalências de 11,9:1.000 na Grande São Paulo e de 16,5:1.000 para epilepsia ativa em Porto Alegre.

De forma prática, as epilepsias podem ser classificadas segundo dois grandes eixos: topográfico e etiológico. No eixo topográfico, as epilepsias são separadas em generalizadas e focais. As generalizadas manifestam-se por crises epiléticas cujo início envolve ambos os hemisférios simultaneamente. Em geral, são geneticamente determinadas e acompanhadas de alteração da consciência; quando presentes, as manifestações motoras são sempre bilaterais. Crises de ausência, crises mioclônicas e crises tônico-clônicas generalizadas (TCG) são seus principais exemplos(8).

Nas epilepsias focais, as crises epiléticas iniciam de forma localizada numa área específica do cérebro, e suas manifestações clínicas dependem do local de início e da velocidade de propagação da descarga epileptogênica. As crises dividem-se em focais simples (sem comprometimento da consciência) e focais complexas (com comprometimento ao menos parcial da consciência durante o episódio). Por fim, uma crise focal, seja simples ou complexa, quando propagada para todo o córtex cerebral, pode terminar numa crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada(9).

No eixo etiológico, as epilepsias são divididas em idiopáticas (sem lesão estrutural subjacente), sintomáticas (com lesão) ou criptogênicas (presumivelmente sintomáticas, mas sem uma lesão aos exames de imagem disponíveis no momento)(10). As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento corticocerebral(11).

Na infância, situações relativamente benignas, como epilepsia rolândica benigna da infância e convulsões febris simples, podem ocorrer. Encefalopatias epiléticas, tais como as síndromes de West e de Lennox-Gastaut, estão comumente associadas a alguma doença de base (são, portanto, sintomáticas na sua maioria) e geralmente apresentam mau prognóstico tanto do ponto de vista do controle medicamentoso de crises como no tocante ao desenvolvimento neuropsicomotor(12).

A epilepsia rolândica benigna da infância geralmente tem início na pré-adolescência (7 a 10 anos de idade), predomina em meninos (numa proporção de 1,5:1) e apresenta alta prevalência (15% das epilepsias da infância). As crises caracterizam-se por sintomas motores ou sensoriais faciais unilaterais, manifestações orofaríngeas, paralisia da fala e hipersalivação. É uma epilepsia geneticamente determinada, com evidências de ligação com o cromossoma 15q14. Sua herança é autossômica dominante, com penetrância idade-dependente. Apesar de clinicamente as crianças terem aspecto muito próximo do normal, o eletroencefalograma mostra-se desproporcional e gravemente alterado, com atividade epileptogênica localizada em uma ou em ambas as regiões centrais, sobretudo durante o sono. O prognóstico é excelente: o risco de desenvolver crises generalizadas infrequentes na idade adulta é inferior a 2%. A remissão das crises ocorre 2-4 anos após o início do quadro e sempre antes dos 16 anos de idade. A maioria dos pacientes apresenta menos de 10 crises ao longo do tratamento(13).

Convulsões febris devem-se a uma suscetibilidade aumentada a crises epiléticas, são dependentes da idade (6 meses - 5 anos) e geneticamente determinadas. As crises são precipitadas por febre, sem evidência de infecção do sistema nervoso central (SNC) ou outra causa. Há uma leve predominância do sexo masculino (60%). A prevalência é de cerca de 3% das crianças. As crises duram menos de 15 minutos, são generalizadas e não se acompanham de deficits neurológicos. Não há necessidade de medicamentos anticonvulsivantes preventivos. Cerca de 3% das crianças que tiveram crises febris desenvolvem algum tipo de epilepsia na idade adulta. Em geral, o prognóstico é bom, com desenvolvimentos cognitivo e comportamental adequados(14).

A síndrome de West é uma encefalopatia epilética relacionada especificamente a crianças com menos de 1 ano de idade, resultante de múltiplas causas. Ela é caracterizada por um tipo específico de crise epilética, denominada “espasmos epiléticos”, e anormalidades grosseiras ao eletrocardiograma (o chamado padrão hipsarrítmico ou hipsarrítmia). O desenvolvimento psicomotor é invariavelmente prejudicado. Cerca de 60% das crianças desenvolvem outros tipos de crises, evoluindo para síndrome de Lennox-Gastaut(15).

A síndrome de Lennox-Gastaut é uma síndrome da infância caracterizada pela tríade: crises epiléticas polimorfas intratáveis (em geral, tônicas, atônicas ou de ausência atípica), anormalidades cognitivas e comportamentais e EEG com paroxismos de atividade rápida e descargas generalizadas de complexos onda aguda-onda lenta a 2,5 Hz. Manifesta-se antes dos 11 anos de idade, e as crises geralmente resultam em quedas. A exemplo da síndrome de West, a de Lennox-Gastaut também apresenta uma vasta lista de possíveis

etiologias. O prognóstico é ruim, com 5% de mortalidade. Cerca de 80%-90% dos pacientes continuam a apresentar crises epiléticas na vida adulta(16).

A identificação de fatores etiológicos e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- G40.0 Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal
- G40.1 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples
- G40.2 Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas
- G40.3 Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas
- G40.4 Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas
- G40.5 Síndromes epiléticas especiais
- G40.6 Crise de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal)
- G40.7 Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal
- G40.8 Outras epilepsias

4 DIAGNÓSTICO

4.1. CLÍNICO

Na maioria dos casos, o diagnóstico de uma crise epilética pode ser feito clinicamente através da obtenção de uma história detalhada e de um exame físico geral, com ênfase nas áreas neurológica e psiquiátrica. Muitas vezes, o auxílio de uma testemunha ocular é importante para que a crise seja descrita em detalhes. A existência de aura bem como as condições que possam ter precipitado a crise devem ser registradas. Idade de início, frequência de ocorrência e intervalos mais curtos e mais longos entre as crises devem ser caracterizados, muitas vezes com o auxílio de um diário de crises. A história deve cobrir a existência de eventos pré e perinatais, crises no período neonatal, crises febris, qualquer crise não provocada e história de epilepsia na família. Trauma craniano, infecção ou intoxicações prévias também devem ser investigados(9).

É fundamental um diagnóstico diferencial correto com outros distúrbios paroxísticos da consciência, como síncope e crises não epiléticas psicogênicas.

4.2. COMPLEMENTAR

Os exames complementares devem ser orientados pelos achados da história e do exame físico. O principal exame é a eletroencefalografia (EEG), cujo papel é auxiliar o médico a estabelecer um diagnóstico acurado. O EEG é capaz de responder a três importantes questões diagnósticas nos pacientes com suspeita de epilepsia: 1) o paciente tem epilepsia? 2) onde está localizada a zona epileptogênica? 3) o tratamento está sendo adequado?(17).

Exames de imagem [ressonância magnética (RM) do encéfalo e tomografia computadorizada (TC) de crânio] devem ser solicitados na suspeita de causas estruturais (lesões cerebrais, tais como tumores, malformações vasculares ou esclerose hipocampal), que estão presentes na maioria dos pacientes com epilepsia focal(18). O diagnóstico de uma causa estrutural subjacente tem implicações terapêuticas as quais podem embasar a indicação de tratamento cirúrgico da epilepsia, e prognósticas, definindo mais precocemente uma refratariedade ao tratamento medicamentoso. Cerca de 75% dos pacientes avaliados em centros terciários, especializados em epilepsias refratárias, apresentam anormalidades à RM do encéfalo(19). Metade dos pacientes epiléticos, na população geral, apresenta anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem(20). Contudo, numa série de 341 casos com epilepsia focal e TC de crânio normal, somente 26% dos pacientes não apresentaram alterações

à RM do encéfalo(21). Portanto, os exames de imagem, de preferência RM do encéfalo, desempenham papel fundamental na avaliação de refratariedade, sendo obrigatória em pacientes com epilepsia focal refratária (ver Critérios de Inclusão).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

5.1 CLÍNICOS

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico estabelecido de epilepsia, segundo a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas (10), ou seja, os que tenham apresentado duas crises epilépticas com mais de 24 horas de intervalo.

5.2 EXAMES COMPLEMENTARES EXIGIDOS

Exames de eletroencefalografia em vigília e em sono são obrigatórios para confirmação diagnóstica de epilepsia (diagnóstico diferencial com crises não epilépticas), para detecção de sinais de intoxicação medicamentosa e como auxílio à definição da síndrome epiléptica. (12) Entretanto, um resultado normal do exame não exclui o paciente deste Protocolo. Na maioria dos casos (90% dos pacientes com epilepsia), a repetição do exame é suficiente para detectar a alteração. A EEG em sono é obrigatória, tanto pela ativação que este estado fisiológico exerce sobre as descargas epiléptiformes (que podem ser ocultadas em exames de vigília), quanto para uma confirmação de ausência de anormalidades nos casos de suspeita de crises não epilépticas ou de potencial suspensão do tratamento. (22)

Em casos de pacientes refratários a tratamentos medicamentosos (persistência de crises epilépticas apesar do uso de dois fármacos anticonvulsivantes de primeira linha, em doses adequadas) (9), os seguintes procedimentos são auxiliares na investigação e condução dos casos:

- RM do encéfalo obrigatória para pacientes com epilepsias focais refratárias, para os quais a presença de uma lesão cerebral é forte preditor de refratariedade a tratamento medicamentoso em monoterapia(18);
- diário de registro de crises, medida importante para a determinação de refratariedade;
- relatório médico, com descrição dos medicamentos e doses máximas previamente empregadas no tratamento; e
- teste psicométrico para casos de efeitos cognitivos negativos provocados pelo uso de medicamentos convencionais.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento pacientes com diagnóstico duvidoso de epilepsia ou suspeita de crises não epilépticas: pacientes com eventos paroxísticos não epilépticos.

7 CASOS ESPECIAIS

Recomenda-se individualizar o tratamento de acordo com as necessidades específicas dos grupos, conforme a seguir.

Idosos (idade acima de 60 anos)

Recomendam-se antiepilépticos não indutores do metabolismo hepático (como a gabapentina e lamotrigina) ao invés de fármacos antiepilépticos indutores enzimáticos clássicos (como a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) (23, 24). O escalonamento de dose deve ser lento, e a dose máxima a ser atingida deve ser menor do que a normalmente recomendada para os medicamentos. Nesta população, deve-se tentar evitar o uso de politerapia medicamentosa anticonvulsivante. (9)

Crianças e adolescentes (até 18 anos)

Crianças e adolescentes frequentemente sofrem o estresse não apenas das crises, mas, também, das limitações impostas pela doença às suas atividades de lazer e pelos efeitos adversos de fármacos antiepilépticos. A epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) inicia na adolescência e é relativamente fácil de controlar desde que sejam evitados fatores precipitantes de crises (como privação de sono, ingestão álcool e má adesão ao tratamento).

A EMJ requer tratamento por toda a vida, pois o índice de recorrência de crises após a retirada de fármacos é superior a 90%. (9)

Doentes psiquiátricos

Depressão e ansiedade são frequentemente subdiagnosticados em pacientes epiléticos, especialmente nos refratários. Nestes pacientes, é seguro utilizar tanto medicamentos inibidores da recaptação sináptica da serotonina como ansiolíticos. Deve-se evitar o tratamento da epilepsia com fenitoína e fenobarbital, que podem induzir transtornos afetivos, e preferir a lamotrigina, que pode ter efeito estabilizador do humor. (9)

8 TRATAMENTO

O objetivo do tratamento da epilepsia é propiciar a melhor qualidade de vida possível para o paciente, pelo alcance de um adequado controle de crises, com um mínimo de efeitos adversos.

A determinação do tipo específico de crise e da síndrome epilética do paciente é importante, uma vez que os mecanismos de geração e propagação de crise diferem para cada situação, e os fármacos anticonvulsivantes agem por diferentes mecanismos que podem ou não ser favoráveis ao tratamento. (25) Os fármacos anticonvulsivantes atuam através de um ou de vários dos seguintes mecanismos: bloqueio de canais de sódio, aumento da inibição gabaérgica, bloqueio de canais de cálcio ou ligação à proteína SV2A da vesícula sináptica. (26)

A decisão de iniciar um tratamento anticonvulsivante baseia-se fundamentalmente em três critérios: risco de recorrência de crises, consequências da continuação de crises para o paciente e eficácia e efeitos adversos do fármaco escolhido para o tratamento. O risco de recorrência de crises varia de acordo com o tipo de crise e com a síndrome epilética do paciente (27), e é maior naqueles com descargas epileptiformes ao EEG, defeitos neurológicos congênitos, crises sintomáticas agudas prévias e lesões cerebrais e em pacientes com paralisia de Todd. (28) Incidência de novas crises epiléticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou ser responsáveis por familiares vulneráveis(29). A decisão de iniciar tratamento fica bem mais fortalecida após a ocorrência de 2 ou mais crises epiléticas não provocadas com mais de 24 horas de intervalo.

Até o momento, foram publicados quatro guias oficiais de recomendações (guidelines), baseados em evidências, para o tratamento da epilepsia. Várias discrepâncias significativas entre eles foram constatadas. Por exemplo, a Academia Americana de Neurologia (AAN) recomenda tanto fármacos estabelecidos (carbamazepina, fenitoína, ácido valproico) como novos anticonvulsivantes (lamotrigina, topiramato) para o tratamento de crises focais com ou sem generalizações secundárias(30), enquanto o NICE (National Institute for Clinical Excellence), do Reino Unido, propõe que novos fármacos sejam usados neste tipo de crise somente quando o paciente não responder adequadamente aos já estabelecidos(31). O SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) apresenta recomendações intermediárias, selecionando dois fármacos da antiga geração e dois novos como monoterapia de primeira linha. (27) Entretanto, a revisão sistemática da International League Against Epilepsy ILAE (32) concluiu que a melhor evidência disponível não foi suficiente para ser utilizada em recomendações para diagnóstico, monitorização e tratamento de pacientes com epilepsia.

Com relação a ensaios clínicos randomizados (ECR), existem, até o momento, seis estudos bem delineados(23,24,33-36), todos realizados com epilepsias focais. Em geral, a lamotrigina e gabapentina foram mais efetivas do que a carbamazepina em idosos. (34,36) Em adultos jovens, a carbamazepina foi mais efetiva do que o fenobarbital, primidona e vigabatrina (24,33), enquanto o ácido valproico teve eficácia comparável à de carbamazepina. Recente ensaio aberto randomizado comparou carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina e topiramato em epilepsias focais, bem como ácido valproico, lamotrigina e topiramato em epilepsias generalizadas e inclassificáveis. (37) O estudo concluiu que a lamotrigina é mais efetiva do que a carbamazepina, gabapentina e topiramato como monoterapia de primeira linha para epilepsia focal(37), e o ácido valproico é mais efetivo (eficácia + tolerabilidade) do que o topiramato e mais eficaz do que a lamotrigina nas epilepsias generalizadas e inclassificáveis. (37) Entretanto, a revisão sistemática Cochrane conclui pela igualdade de eficácia. (38)

As recomendações da ILAE (32), baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade, para escolha de fármacos anticonvulsivantes são as seguintes:



- adultos com epilepsia focal - carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;
- crianças com epilepsia focal - carbamazepina;
- idosos com epilepsia focal - lamotrigina e gabapentina;
- adultos e crianças com crises TCG, crianças com crises de ausência, epilepsia rolândica e epilepsia mioclônica juvenil - nenhuma evidência alcançou níveis A ou B.

Numa revisão sistemática incluindo apenas dois ECR que compararam a oxcarbazepina com a fenitoína, foram estudados 480 pacientes com crises parciais ou convulsões TCG. Os resultados foram controversos: quando utilizados os desfechos “tempo para suspensão do tratamento e tempo para incidência de uma primeira crise”, houve vantagem para a oxcarbazepina. Porém, com o desfecho “remissão de crises, de 6 a 12 meses”, não houve diferença entre os medicamentos. Em atualização recente, concluiu-se que não é possível avaliar se a oxcarbazepina é mais eficaz em termos de controles de crises, dada a heterogeneidade dos dados e problemas metodológicos dos estudos originais. (38,39) É evidente a carência de estudos que comparem as oxcarbazepina e carbamazepina, este último fármaco normalmente considerado de primeira linha para crises parciais. A igualdade de eficácia foi demonstrada no tratamento de epilepsias focais refratárias em revisão sistemática conduzida por Castillo e colaboradores (40), que avaliou dois ECR, incluindo 961 pacientes, e encontrou uma razão de chances (RC) para redução de 50% ou mais na frequência de crises de 2,96 (IC95% 2,20-4,00). (40) Por não haver superioridade em termos de eficácia, a oxcarbazepina não está indicada neste Protocolo.

Para as crises generalizadas, o ácido valproico permanece como fármaco de primeira escolha. (9)

A seleção do fármaco deverá levar em consideração outros fatores além da eficácia, tais como efeitos adversos, especialmente para alguns grupos de pacientes (crianças, mulheres em idade reprodutiva, gestantes e idosos), tolerabilidade individual e facilidade de administração. Especificamente para crises de ausência, uma análise sistemática incluindo cinco pequenos estudos, dos quais apenas um randomizado, comparando a eficácia de etossuximida, ácido valproico, lamotrigina e placebo, não foi suficiente para levantar evidências úteis na prática clínica(41). Mais recentemente, um ECR com 453 crianças com diagnóstico recente de epilepsia do tipo ausência, comparou a eficácia do ácido valproico com a da etossuximida e da lamotrigina. Os resultados mostraram eficácia semelhante para o ácido valproico e a etossuximida e inferior para a lamotrigina. (42)

Mesmo utilizando fármacos adequados ao tipo de crise, um controle insatisfatório ocorre em cerca de 15% dos pacientes com epilepsia focal, sendo estes candidatos a tratamento cirúrgico da epilepsia. (43)

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo-se a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes conforme evidências de benefício em estudos de nível I e como indicado por este Protocolo. (44,45) Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos, por isso, tal conduta não está preconizada neste Protocolo. Em um estudo prospectivo, 47% de 470 pacientes em tratamento inicial se beneficiaram com o primeiro fármaco, 13% com o segundo e apenas 3% com associação de dois fármacos. Entretanto, outros autores relatam controle adicional de crises em 10%-15% dos pacientes refratários a monoterapia com acréscimo do segundo fármaco. (46)

Carbamazepina

A carbamazepina é um iminodibenzil que inibe os disparos neuronais corticais repetitivos, sustentados e de alta frequência através do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependente. Também possui uma discreta ação anticolinérgica.

Sua eficácia foi avaliada em duas revisões sistemáticas(47,48). Tudur e colaboradores(44) compararam carbamazepina e fenobarbital em monoterapia. Em quatro diferentes ensaios, incluindo 684 participantes, o estudo não encontrou diferenças entre esses dois fármacos na remissão de crises por 12 meses, nem no tempo de aparecimento da primeira crise. O fenobarbital é menos tolerado do que a carbamazepina. Gamble e colaboradores(48) compararam a carbamazepina com a lamotrigina e encontraram maior eficácia da carbamazepina e melhor tolerância à lamotrigina em epilepsias focais e generalizadas. Esta revisão sistemática estudou cinco ensaios, com 1.384 pacientes.

Indicações:

- Monoterapia ou terapia adjuvante de crises focais, com ou sem generalização secundária;
- Crises TCG em pacientes com mais de um ano de idade.

Clobazam

O principal sítio de ação dos benzodiazepínicos é um receptor pós-sináptico do ácido gama-aminobutírico (GABA), o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Ao ligar-se aos receptores GABAA, o clobazam, como todos os benzodiazepínicos, aumenta a frequência de aberturas destes receptores, aumentando, assim, o índice de correntes inibitórias no cérebro.

O clobazam é rapidamente absorvido pelo trato digestivo, atingindo picos de concentração máximos no sangue em cerca de 90 minutos. A meia-vida é longa (em torno de 20 horas). Este fármaco é fortemente ligado às proteínas séricas (cerca de 85% das moléculas). Suas principais vantagens são a alta eficácia, o rápido início de ação e a boa tolerabilidade. Possíveis desvantagens são o desenvolvimento de tolerância em 40% dos casos e potenciais problemas relacionados à sua retirada (abstinência).

Revisão sistemática conduzida por Michael e Marson(49), incluindo 196 pacientes, concluiu que o clobazam como agente anticonvulsivante adjuvante pode reduzir a frequência de crises nas epilepsias focais. No entanto, o estudo não define que tipo de paciente poderá se beneficiar mais com o fármaco, nem o período de tempo em que o benefício se manterá.

Indicações:

- Terapia adjuvante para crises parciais e generalizadas refratárias;
- Terapia intermitente (por exemplo, crises catameniais).

Etossuximida

Este fármaco apresenta um espectro de ação anticonvulsivante bastante restrito. Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de cálcio, com consequente inibição do circuito tálamo-cortical, que está intimamente relacionado à geração das crises de ausência.

A etossuximida é útil no tratamento em monoterapia das crises de ausência típicas e como adjuvante nas mioclonias negativas, crises atônicas e mioclonias(41).

Indicações:

Tratamento de crises de ausência em pacientes com ou mais de 3 anos de idade;

Tratamento adjuvante de mioclonias negativas, crises astáticas e certos tipos de epilepsias mioclônicas.

Fenitoína

Seu principal mecanismo de ação é o bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, o que lhe confere grande eficácia contra crises epiléticas de início focal.

Após ingestão, a fenitoína atinge picos de concentração em cerca de 6 horas, sendo fortemente ligada às proteínas plasmáticas (mais de 85%), com uma meia-vida de eliminação em torno de 20 horas. Está contraindicada nas crises de ausência e mioclônicas, podendo ser efetiva nas crises tônicas (próprias da síndrome de Lennox-Gastaut) (38,47,50,51)

Suas principais desvantagens são efeitos adversos de curto e longo prazos, limitações para uso crônico em mulheres (efeitos estéticos e propriedades teratogênicas) e janela terapêutica restrita e muito próxima dos níveis tóxicos, necessitando de frequentes monitorações dos níveis séricos. Devido à sua farmacocinética peculiar, após atingir dosagens em torno de 300 mg/dia, pequenos incrementos de dose podem gerar aumentos desproporcionais dos níveis séricos, o que exige cautela em sua administração.

Revisões sistemáticas não encontraram diferenças significativas de eficácia entre fenitoína e fenobarbital em monoterapia para crises focais e TCG (apesar de a fenitoína ter sido mais bem tolerada) (52,53), entre fenitoína e ácido valproico em monoterapia para crises focais e TCG (50,54) e entre fenitoína e carbamazepina em monoterapia para crises epiléticas(51).

Indicações:

- Tratamento de crises TCG, focais complexas, ou combinação de ambas, em crianças, adolescentes e adultos;
- Prevenção e tratamento de crises epiléticas durante ou após procedimento neurocirúrgico;
- Tratamento das crises tônicas, próprias da síndrome de Lennox-Gastaut.



Fenobarbital

Este fármaco possui largo espectro de ação com efetividade similar à de outros fármacos anticonvulsivantes. É seguro e disponível em apresentações orais e parenterais. Seu principal mecanismo de ação é o prolongamento da abertura dos canais de cloro, dos receptores GABAA e consequente hiperpolarização da membrana pós-sináptica. O fenobarbital também pode bloquear os canais de sódio e potássio, reduzir o influxo de cálcio pré-sináptico e, provavelmente, reduzir as correntes mediadas pelo glutamato.

Apresenta rápida absorção por via oral, porém uma meia-vida de eliminação longa (2 a 7 dias), apesar de ser fracamente ligado às proteínas (20%-50%). As principais desvantagens são seus efeitos colaterais, principalmente na área cognitiva, o que limita seu uso tanto em crianças quanto em idosos. Não é adequado tentar a substituição de fenobarbital em pacientes bem controlados, a menos que seu uso esteja associado a efeitos adversos inaceitáveis. A retirada deve ser feita em dosagens muito pequenas e por longo período de tempo devido ao risco de crises por abstinência. Doses elevadas devem ser evitadas (em adultos, dose máxima de 300 mg/dia).

O fenobarbital ainda é largamente utilizado na prática clínica, por apresentar eficácia equivalente à de fenitoína no tratamento em monoterapia tanto de crises focais como nas generalizadas. (53)

Indicação:

- Tratamento de crises focais e generalizadas de pacientes de qualquer idade, inclusive recém-nascidos.

Gabapentina

A gabapentina apresenta estrutura semelhante à do GABA, no entanto não tem nenhuma interação com os receptores GABAA ou GABAB. Seu sítio de ligação é a proteína alfa2-gama, uma subunidade dos canais de cálcio voltagem-dependentes, embora ainda não haja uma compreensão completa do exato mecanismo anticonvulsivante deste fármaco. (55)

Ensaio clínico testaram sua eficácia apenas com a dose de 2.400 mg/dia, mas, na prática, doses mais elevadas podem ser benéficas. (56, 57) Em ECR duplo-cego, a gabapentina demonstrou eficácia e tolerabilidade semelhantes às de carbamazepina em monoterapia para o tratamento de epilepsia parcial com ou sem generalização secundária. (58,59) No entanto, num estudo aberto comparativo de efetividade (eficácia mais tolerabilidade), a gabapentina mostrou ser inferior a lamotrigina no desfecho “tempo de falha no tratamento” e inferior a carbamazepina no desfecho “tempo de remissão de crises em 12 meses”(37). Em crianças, ela foi avaliada para tratamento adjuvante de crises focais refratárias. Em ECR duplo-cego contra placebo, em crianças de 3-12 anos, a eficácia de gabapentina foi significativa em doses de 23-35 mg/kg/dia. (60) Em todos os estudos, houve boa tolerabilidade com baixa toxicidade.

A gabapentina apresenta uma absorção saturável, dependente de dose, ou seja, em doses maiores pode haver menor absorção no duodeno, levando a uma menor eficácia. (61) A absorção varia de pessoa para pessoa. Por não ser ligada a proteínas plasmáticas, é eliminada pelos rins, não interferindo com o metabolismo de outros fármacos (62, 63), o que a torna ideal para idosos e para pacientes com doença crônica que geralmente usam outros medicamentos. (34,48)

Estudos clínicos demonstraram ser ela bem tolerada, não tendo apresentado efeitos adversos significativos. Estudos em crianças indicaram a ocorrência de alguns distúrbios comportamentais, como agressividade e irritabilidade, que parecem ser mais frequentes em crianças com deficiência mental ou com problemas comportamentais prévios. (64,65) Sedação, ataxia e ganho de peso também foram relatados. A gabapentina tem poucos efeitos cognitivos, não tendo sido observados efeitos teratogênicos durante a gestação. (66,67)

Revisão sistemática da Cochrane publicada em 2009 e atualizada em 2013, incluindo 11 ensaios clínicos randomizados e 2.125 pacientes, concluiu que a gabapentina tem eficácia como agente adjuvante em pacientes com epilepsia focal refratária. No entanto, foi feita a ressalva de que os trabalhos revisados foram de relativa curta duração, deixando, portanto, de mostrar evidências para uma eficácia de longo prazo. Os resultados também não podem ser extrapolados para monoterapia ou para pacientes com outros tipos de epilepsia. (68,69)

Indicação:

- Terapia adjunta para crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 3 anos de idade.

Primidona

A primidona, com base em sua estrutura química, não pode ser considerada um barbitúrico; no entanto, parte do seu efeito clínico pode ser atribuído à biotransformação hepática de suas moléculas em fenobarbital.

Um grande estudo multicêntrico controlado comparou 622 pacientes com epilepsia focal, não encontrando qualquer vantagem na eficácia de primidona sobre o fenobarbital, fenitoína e carbamazepina. (33) Além de controlar crises focais em um menor número de pacientes, houve grande exclusão de pacientes que faziam uso de primidona devido a seus efeitos sedativos. Dessa forma, a primidona possui indicação específica neste Protocolo.

Indicação:

- Tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha. (70)

Topiramato

Este fármaco é bem absorvido e minimamente ligado às proteínas plasmáticas. É parcialmente metabolizado no fígado, e cerca de 60% da dose é excretada inalterada na urina. Seu metabolismo sofre a influência de fármacos indutores de enzimas hepáticas, tendo a meia-vida diminuída com o uso concomitante destes fármacos.

O topiramato apresenta um largo espectro de eficácia, e sua estrutura é distinta da dos outros anticonvulsivantes, tendo sido implicado em vários mecanismos de ação, incluindo bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem, modulação negativa dos canais de cálcio tipo-L, ativação da condutância do potássio, potencialização da ação inibitória GABAérgica, além de antagonismo a receptores glutamatérgicos e inibição da anidrase carbônica. (55)

Revisão sistemática conduzida por Jette e colaboradores (71) confirmou a eficácia do topiramato como fármaco adjuvante no tratamento das epilepsias focais refratárias. Nesse estudo, foram revisados dez ECR, incluindo 1.312 pacientes. Os estudos foram relativamente de curta duração (11-19 semanas na fase duplo-cega). Comparado ao placebo, o risco relativo (RR) para 50% ou mais de redução de crises foi de 2,85 (IC95% 2,27-3,59). Uma análise de regressão de doses revelou aumento do efeito terapêutico proporcional à dose utilizada, mas nenhuma vantagem adicional com doses acima de 300 mg/dia. Ataxia, tonturas, fadiga, náusea, sonolência e “anormalidades do pensamento” são efeitos adversos associados ao topiramato.

Em recente revisão sistemática, Ben-Menachem e colaboradores (72) encontraram três estudos randomizados, controlados e duplo-cegos que demonstraram adequada efetividade do topiramato em monoterapia em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada. Os estudos mostraram que o uso de altas doses de topiramato (400-500 mg/dia), comparado ao de baixas doses (50 mg/dia), está associado a significativa redução do número de crises após 6 meses de tratamento (54% versus 39%; $p = 0,02$) e a maior tempo para a ocorrência de uma primeira crise ($p < 0,001$), além de maior probabilidade de remissão de crises após 12 meses de tratamento (76% versus 59%; $p = 0,001$). Estes desfechos estiveram diretamente ligados às concentrações plasmáticas de topiramato. (72,73) Em estudo comparativo com carbamazepina (600 mg/dia) e com ácido valproico (1.250 mg/dia), não houve diferença significativa na redução de crises em 6 meses de tratamento em relação a topiramato (100 e 200 mg/dia). Os índices de redução de crises se mantiveram entre 44% e 49% com os 3 medicamentos. (74) Os efeitos adversos mais encontrados com o uso de topiramato durante a fase de escalonamento de doses nos três estudos foram parestesias (25%), fadiga (16%), tonturas (13%), sonolência (13%) e náusea (10%). Na fase de manutenção, foram observadas cefaleia (20%), diminuição do apetite (11%) e perda de peso (11%). (73-75) Arroyo e colaboradores(74) encontraram disfunção cognitiva em 15% dos pacientes em uso de 50 mg/dia e em 24% dos pacientes em uso de 400 mg/dia. A incidência destes efeitos adversos parece ser menor em crianças e adolescentes. (76)

Em estudo comparativo entre topiramato (50-175 mg/dia) e ácido valproico (500- 1.750 mg/dia), em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil, Araújo Filho e colaboradores(77) não encontraram diferenças significativas em 11 de 13 subtestes neuropsicológicos (WISC III) entre os grupos. No entanto, o ácido valproico foi associado a escores significativamente maiores em testes de memória de curto prazo, atenção e velocidade de processamento, quando comparado com topiramato. Outro efeito adverso frequente observado com o uso de topiramato foi nefrolitíase (15%).

Recente estudo aberto randomizado demonstrou que a eficácia do topiramato em adultos e crianças



é equivalente à de carbamazepina nas epilepsias focais e à de ácido valproico nas epilepsias generalizadas recentemente diagnosticadas. No entanto, o estudo teve uma série de limitações referentes ao não cegamento, não controle de doses utilizadas e a não classificação adequada dos tipos de crises (24,37). O topiramato pode ser útil como adjuvante no tratamento de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut. (78, 79)

Indicações:

- Monoterapia para crises focais ou primariamente TCGs em pacientes mais de 10 anos de idade com intolerância ou refratariedade a outros medicamentos de primeira linha;
- Terapia adjuvante para crises focais, primariamente generalizadas ou crises associadas com a síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes mais de dois anos de idade.

Lamotrigina

O principal mecanismo de ação da lamotrigina parece envolver a inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes, resultando em inibição dos potenciais elétricos pós-sinápticos. Não parece ter efeito GABAérgico e não tem semelhança química com os anticonvulsivantes indutores enzimáticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) (80)

Alguns autores sugerem uma associação de lamotrigina com ácido valproico em pacientes refratários, a fim de se obter uma eficácia maior, devido às possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os dois medicamentos. Revisão sistemática da Cochrane, recentemente revisada, reafirmou a eficácia da lamotrigina como terapia adjuvante na redução da frequência de crises em pacientes com epilepsias focais refratárias. Foram revisados 1.243 pacientes em três estudos de lamotrigina como fármaco adjuvante e em oito estudos cruzados. Comparada ao placebo, a lamotrigina apresentou maior redução na frequência de crises (50% ou mais), com uma RC geral de 2,71 (IC95% 1,87-3,91). (81)

A efetividade da lamotrigina como tratamento de adição de convulsões TCG refratárias foi avaliada em revisão sistemática da Cochrane, tendo sido identificados apenas dois estudos de curto prazo mostrando algum benefício. Autores concluem que as evidências são insuficientes para resultar em recomendação, sendo necessários mais estudos de longo prazo. (82)

Há estudos demonstrando que a lamotrigina é mais bem tolerada do que a carbamazepina em idosos. (34,83)

Uma atualização dos parâmetros práticos recomendados pela ILAE no tratamento da epilepsia em mulheres, com foco na gestação, realizou uma revisão sistemática de artigos publicados entre 1985 e 2007. Conclui-se que é altamente provável que a exposição intrauterina a ácido valproico, no primeiro trimestre da gestação, tenha maior risco para malformações congênitas importantes em relação a carbamazepina, e possivelmente em comparação com a fenitoína e com a lamotrigina. No entanto, convém lembrar que o uso de anticoncepcionais orais diminui a concentração plasmática de lamotrigina, além do que, durante a gestação, o metabolismo deste fármaco encontra-se aumentado. (84) Recente estudo demonstrou que, com uma rigorosa monitorização do paciente, o risco de aumento da frequência de crises não foi maior do que com outros anticonvulsivantes. (85) Por conta dos menores riscos de teratogênese e por proporcionar menor ganho de peso em relação ao ácido valproico, lamotrigina tem sido apontada como um medicamento de escolha no tratamento da epilepsia mioclônica juvenil em mulheres em idade fértil. (86) Porém nem todos os tipos de crises são tratados com a mesma eficácia por lamotrigina, e alguns deles inclusive podem ser agravados, como determinadas crises mioclônicas. (87)

Indicações:

- Monoterapia para crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes com mais de 12 anos de idade em situações de intolerância ou refratariedade a medicamentos de primeira linha;
- Monoterapia para crises primariamente generalizadas em pacientes com mais de 12 anos de idade em situações de intolerância ou refratariedade a medicamentos de primeira linha;
- Terapia adjuvante para crises focais em pacientes mais de 2 anos de idade;
- Terapia adjuvante para crises generalizadas da síndrome de Lennox-Gastaut em pacientes com mais de 2 anos de idade.

Vigabatrina

A vigabatrina é um análogo estrutural do ácido gama-aminobutírico (GABA) que inibe irreversivelmente a GABA-transaminase (GABA-T), aumentando os níveis sinápticos de GABA no cérebro. (88,89)

As duas maiores indicações clínicas deste fármaco são o tratamento de crises do tipo espasmos infantis

e de crises focais refratárias. Seu uso em adultos restringe-se a pacientes com epilepsia grave que não respondem a outros medicamentos anticonvulsivantes devido a seus potenciais graves efeitos adversos(86). No entanto, comparada à carbamazepina, sua eficácia é inferior em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada. (90) Revisão sistemática da Cochrane comparando eficácia e segurança em relação a carbamazepina concluiu que as evidências são insuficientes para recomendar a vigabatrina como primeira escolha. (91,92) Ela também agrava mioclonias(93). Em crianças, no entanto, a vigabatrina é altamente efetiva na síndrome de West, especialmente quando associada a esclerose tuberosa. (94)

Numa revisão sistemática, incluindo 747 pacientes em uso adjuvante de vigabatrina para tratamento de epilepsias focais, em 11 ECR, Hemming e colaboradores (92) concluíram que a vigabatrina é 2,5 vezes mais eficaz do que placebo. Também os pacientes tratados com vigabatrina apresentaram 2,5 vezes mais efeitos adversos quando comparados a placebo (principalmente fadiga e sonolência). A eficácia da vigabatrina é maior nas crises focais sem generalização secundária, tanto como medicamento adicional(95, 96) quanto em monoterapia. (24,97)

A vigabatrina é eficaz para tratamento da síndrome de West (espasmos infantis, hipsarritmia e retardo do desenvolvimento neuropsicomotor). Apesar de haver poucos estudos metodologicamente aceitáveis e, até o momento, poucos pacientes selecionados, Hancock e colaboradores (94,98) concluíram, numa revisão sistemática, que a vigabatrina deve ser considerada o medicamento de primeira escolha em espasmos infantis associados à esclerose tuberosa.

A vigabatrina piora crises generalizadas primárias, provoca aumento de ausências e pode desencadear crises mioclônicas. É contraindicada para epilepsias mioclônicas e para crises TCG primárias. (87) Os principais efeitos adversos são irritabilidade, insônia e distúrbios psiquiátricos. (88) Efeitos sobre os campos visuais (retração concêntrica) foram confirmados em muitos estudos, sendo encontrados em até 40% dos pacientes tratados. (30) Eles são progressivos nos pacientes que continuam usando o medicamento e dependem de dose cumulativa, sendo reversível apenas quando suspensa precocemente. Estes efeitos são provavelmente resultantes da toxicidade da vigabatrina sobre os cones da retina periférica e devem ser ativamente buscados através de estudos de eletroretinografia e potenciais evocados visuais, uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática. (30)

Indicações:

- Monoterapia no tratamento de espasmos infantis;
- Terapia adjunta para crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade.

Precursores do íon valproato: ácido valproico e valproato de sódio

O valproato é o íon circulante no sangue responsável pelo efeito anticonvulsivante das diferentes formulações farmacêuticas. Foi inicialmente comercializado sob a forma ácida e depois na de sal (de sódio ou de magnésio) e de amido. Mais recentemente, foi desenvolvida a molécula de divalproato de sódio. Não há na literatura ECR que tenha demonstrado superioridade em eficácia anticonvulsivante entre as diferentes formulações.

O ácido valproico é um dos principais anticonvulsivantes utilizados, com eficácia estabelecida para múltiplos tipos de crises. Picos máximos de concentração são atingidos 2 horas após a ingestão oral. É altamente ligado às proteínas (90%), e a meia-vida de eliminação é de cerca de 15 horas.

Seu mecanismo de ação pode envolver redução na frequência de disparos dos canais de sódio, ativação da condutância do potássio e, possivelmente, ação direta sobre outros canais iônicos. É sabido que o ácido valproico tem um efeito GABAérgico através da elevação do GABA cerebral por diversos mecanismos: inibição da GABA-transaminase, aumento das enzimas sintetizadoras do GABA, aumento da liberação e inibição da recaptação do GABA.

Suas principais desvantagens são maior incidência de efeitos adversos em mulheres (alterações hormonais, ganho de peso e teratogenicidade) e em crianças com menos de 2 anos de idade, especialmente naquelas em politerapia, com doenças metabólicas congênitas ou com retardo mental (devido a risco aumentado de desenvolvimento de hepatotoxicidade fatal). O uso de ácido valproico para crises focais apresenta eficácia limitada devido principalmente à necessidade de doses significativamente maiores do que as usadas para crises generalizadas.

Revisão sistemática, incluindo cinco ensaios randomizados e 1.265 pacientes, não encontrou



evidências para apoiar o uso de carbamazepina em crises focais nem de ácido valproico em crises generalizadas. (99) No entanto, os intervalos de confiança obtidos foram muito amplos para confirmar equivalência entre os dois fármacos nos diferentes tipos de crises epiléticas. Assim, na ausência de evidência definitiva, continuam a ser adotados critérios tradicionais de tratamento.

Indicação:

- Monoterapia e terapia adjunta de pacientes com mais de 10 anos de idade e com qualquer forma de epilepsia

8.1 FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400mg, suspensão oral de 20 mg/mL.

Dose inicial:

- Adultos: 200 mg/dia
- Crianças de 6-12 anos: 100 mg/dia
- Crianças abaixo de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia

Escalonamento:

- Adultos: 200 mg/dia/semana
- Crianças de 6-12 anos: 100 mg/dia/semana
- Crianças com menos de 6 anos: 5-10 mg/kg/dia/semana

Dose máxima:

- Adultos: 1.800 mg/dia
- Crianças de 6 a 12 anos: 600-1.000 mg/dia
- Crianças com menos de 6 anos: 35 mg/kg/dia

Intervalo de dose: 2 a 3 administrações/dia.

Clobazam: comprimidos de 10 e 20 mg

Dose inicial: 5-10 mg/dia.

Escalonamento: 5 mg/dia/semana.

Dose máxima: 40 mg/dia.

Intervalo de dose: 1 administração/dia (à noite).

Etossuximida: xarope de 50 mg/mL

Dose inicial: 250 mg/dia

Escalonamento: 250 mg/dia/semana

Dose máxima: 1.500 mg/dia

Intervalo de dose: 2-3 administrações/dia

Fenitoína: comprimidos de 100 mg, suspensão oral 20 mg/mL

Dose inicial: 100 mg/dia

Escalonamento: 100 mg/dia/semana

Dose máxima: 500 mg/dia

Intervalo de dose: 1-2 administrações/dia

Fenobarbital: comprimidos de 100 mg e solução oral 40 mg/mL

Dose inicial: 50 mg/dia

Escalonamento: 50 mg/dia/semana

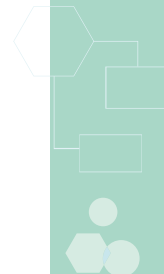
Dose máxima: 300 mg/dia

Intervalo de dose: dose única diária

Primidona: comprimidos de 100 e 250 mg

Dose inicial: 100 mg/dia

Escalonamento: 100 mg/dia/semana



Dose máxima: 750 mg/dia
Intervalo de dose: 3 administrações/dia.

Ácido valproico: comprimidos ou cápsulas de 250 mg, comprimidos de 500 mg e solução e xarope de 50 mg/mL

Dose inicial: 250 mg/dia
Escalonamento: 250 mg/dia a cada 3 dias
Dose máxima: 3.000 mg/dia
Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg
Dose inicial: 15 mg/kg/dia ou máximo de 300 mg/dia
Escalonamento: 300 mg/dia (15 mg/kg/dia)
Dose máxima: 3.600 mg/dia (50-100 mg/kg/dia)
Intervalo de dose: 3 administrações/dia

Topiramato: comprimidos 25, 50 e 100 mg

- Adultos:

Dose inicial: 25 mg/dia
Escalonamento: 25-50 mg/semana
Dose máxima: 300 mg/dia
Intervalo de dose: 2 administrações/dia

- Crianças e adolescentes de 6-16 anos:

Dose inicial: 1-3 mg/kg/dia
Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana
Dose máxima: 9 mg/kg/dia
Intervalo de dose: 2 administrações/dia

- Crianças de 2-6 anos:

Dose inicial: 0,5-1 mg/kg/dia
Escalonamento: 1-3 mg/kg/semana
Dose máxima: 9 mg/kg/dia
Intervalo de dose: 2 administrações/dia

Nota: Em pacientes com insuficiência renal recomenda-se utilizar a metade da dose.

Lamotrigina: comprimidos 25, 50 e 100 mg

- Monoterapia:

Dose inicial: 25 mg/dia por 2 semanas; 50 mg/dia por mais 2 semanas
Escalonamento: 50-100 mg a cada 1-2 semanas
Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia)
Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia

- Terapia adjuvante com ácido valproico:

Dose inicial: 25 mg a cada 2 dias por 2 semanas (0,15 mg/kg/dia); 25 mg/dia por mais 2 semanas (0,3 mg/kg/dia)
Escalonamento: 25-50 mg a cada 1-2 semanas (0,3 mg/kg)

Dose máxima: 500 mg/dia (1-5 mg/kg/dia)

Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia

- Terapia adjuvante com fármacos anticonvulsivantes indutores enzimáticos:

Dose inicial: 50 mg/dia por 2 semanas (0,6 mg/kg/dia); 100 mg/dia por mais 2 semanas (1,2 mg/kg/dia)

Escalonamento: 100 mg a cada 1-2 semanas (1,2 mg/kg)

Dose máxima: 700 mg/dia (5-15 mg/dia)

Intervalo de dose: 2 administrações/dia



Vigabatrina: comprimidos de 500 mg
 Dose inicial: 500 mg/dia.
 Escalonamento: 500 mg/semana.
 Dose máxima: 3.000 mg/dia (150-200 mg/kg/dia).
 Intervalo de dose: 1 a 2 administrações/dia.

8.2 CRITÉRIOS PARA ESCALONAMENTO MEDICAMENTOSO

8.2.1 Critérios para troca de medicamento (manutenção de monoterapia)

Assegurada a adesão ou nível sérico (quando disponível) recomenda-se a troca de medicamentos nas seguintes situações:

- Intolerância à primeira monoterapia em doses adequadas ou
- Falha no controle ou presença de exacerbação de crises.

8.2.2 Critérios para o uso de associação medicamentosa (107)

Há evidências de sinergismo entre o ácido valproico e a lamotrigina, quando utilizados em combinação no tratamento de crises focais e generalizadas. (100,101) Outras combinações possíveis carecem de evidências(102-105). Há, também, evidências de que o uso de carbamazepina em combinação com lamotrigina pode favorecer o aparecimento de efeitos adversos neurotóxicos devido a interações farmacodinâmicas adversas(106). Poderá haver associação de medicamentos nos seguintes casos:

- Controle inadequado de crises com duas monoterapias sequenciais ou
- Paciente de alto risco para agravamento de crises, definido por epilepsias generalizadas sintomáticas, quando em uso de anticonvulsivante de espectro estreito.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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, um segundo medicamento será adicionado ao esquema terapêutico.

Por remissão das crises

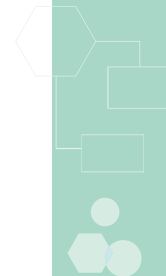
O paciente é considerado livre de crises quando elas não ocorrerem por pelo menos 2 anos, em vigência de tratamento com dose inalterada neste período. Pacientes com crises após este período são considerados refratários(4). Estima-se que 30% sejam refratários aos fármacos atuais.

Inexistem diretrizes definitivas para a interrupção do tratamento. A decisão deve ser tomada individualmente, considerando-se as consequências 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 focais complexas associadas a esclerose temporal mesial, apenas 10% dos pacientes ficam livres de crises contra cerca de 60% com bons resultados cirúrgicos(108).

O índice de não recorrência de crise após a suspensão do medicamento é maior nas epilepsias idiopáticas. A persistência de alterações paroxísticas ao EEG está associada a maior risco de recorrência. A maioria dos centros considera um período de tempo mínimo de 3 anos após a última crise associado à ausência de alterações paroxísticas ao EEG para a suspensão do tratamento.

Revisão sistemática, que incluiu sete ECR com 924 crianças (não houve estudo elegível com adultos), comparou os riscos de recorrência de crises epiléticas após a retirada precoce (menos de 2 anos de remissão de crises) e tardia (mais de 2 anos sem crises) dos anticonvulsivantes(44). A retirada precoce de anticonvulsivantes associou-se a maiores índices de recorrência de crises em pacientes com crises focais (RR 1,52; IC (95%): 0,95-2,41) ou ao EEG anormal (RR 1,67; IC(95%): 0,93-3,00).

Portanto, há evidências que apoiam uma espera de pelo menos 2 anos livres de crises antes da retirada do medicamento anticonvulsivante em crianças, principalmente se o paciente tiver crises focais ou EEG anormal. Inexistem evidências para determinar quando suspender o tratamento em crianças e adolescentes com crises generalizadas nem em adultos livres de crises



9 MONITORIZAÇÃO

O tempo de tratamento da epilepsia é, em geral, imprevisível. Há duas situações em que ele pode ser interrompido: por falha do tratamento ou por remissão completa das crises. O período de reavaliação é de 3 meses. Na reavaliação, o médico verificará eficácia e segurança do tratamento.

A resposta ao tratamento deve ser avaliada com base na redução do número de crises (diário de crises), bem como na tolerabilidade, levando em consideração os efeitos adversos, especialmente os cognitivos e comportamentais. Sugere-se elaboração de um diário de crises contendo doses do medicamento em uso, descrição das crises e efeitos colaterais.

Efeitos positivos

O alvo principal do tratamento da epilepsia é assegurar a melhor qualidade de vida, compatível com a natureza do transtorno epiléptico do paciente e com quaisquer deficiências físicas ou mentais associadas. Para atingi-lo, vários objetivos devem ser buscados. O primeiro deles, e certamente o mais importante, é o controle completo das crises. Fármacos antiepiléticos podem produzir efeitos adversos graves, especialmente quando utilizados em doses elevadas ou em combinação com outros fármacos. Sempre que o controle completo de crises se revelar inalcançável, uma estratégia alternativa adequada é combinar uma frequência de crises mínima desejável com efeitos adversos mantidos dentro de limites aceitáveis. Por exemplo, em pacientes com vários tipos de crise, como na síndrome de Lennox-Gastaut, é importante evitar as crises com maior impacto sobre a qualidade de vida do paciente. Assim, é muito mais importante tentar suprimir as crises atônicas (que levam a quedas fulminantes do pacientes) do que as crises focais ou de ausência atípicas que acompanham o quadro. Da mesma forma, o tratamento das crises TCG exerce maior impacto sobre a qualidade de vida do paciente do que o tratamento das crises focais simples.

Mesmo com um tratamento farmacológico adequado, é importante que o paciente identifique e evite situações que aumentem sua suscetibilidade a crises, como exposição a flashes de luz intermitentes (por exemplo, videogame), privação de sono ou abuso de bebidas alcoólicas.

Níveis terapêuticos, medidos na corrente sanguínea, foram estabelecidos para os fármacos anticonvulsivantes. No Brasil, dispõe-se de níveis séricos para carbamazepina (níveis terapêuticos entre 4-12 g/mL), fenitoína (10-20 g/mL), fenobarbital (10-30 g/mL) e ácido valproico (50- 100 g/mL). Eles representam as faixas de concentração dentro das quais a maioria dos pacientes apresenta controle de crises sem efeitos adversos(102). Recomendam-se medidas da concentração sérica dos fármacos anticonvulsivantes, podendo ser úteis nas seguintes situações clínicas(92): 1) avaliar adesão ao tratamento; 2) diagnosticar intoxicação medicamentosa; 3) estabelecer concentrações clinicamente terapêuticas individuais para cada paciente; 4) orientar ajuste de doses quando houver variabilidade farmacocinética (troca de formulação, crianças, idosos, presença de comorbidades); 5) apresentar potenciais alterações farmacocinéticas (gestação, politerapia); e 6) apresentar farmacocinética dependente de dose ou janela terapêutica restrita (por exemplo, fenitoína).

Efeitos adversos

Efeitos adversos relacionados ao uso de fármacos antiepiléticos podem ser relacionados ou não à dose. Em geral, os efeitos relacionados à dose utilizada, como letargia, sonolência, ataxia e diplopia, são reversíveis, isto é, desaparecem com a redução da dose ou com a suspensão do fármaco causador dos sintomas. No entanto, alguns quadros provocados por superdosagem são potencialmente graves e irreversíveis, como a síndrome de Stevens-Johnson, observada pela combinação de ácido valproico e lamotrigina. Da mesma forma, reações não relacionadas à dose requerem suspensão imediata do fármaco. Para evitar quadros clínicos graves e de difícil condução, potencialmente fatais, devem ser identificados pacientes pertencentes a grupos de risco para o desenvolvimento de efeitos adversos, especialmente aqueles com história familiar de graves reações alérgicas, idosos, pacientes com massa corporal baixa e com doenças coexistentes (em uso de vários medicamentos).

Na pós-menopausa, artralgias e dores musculares podem indicar osteoporose associada ao uso de fármacos antiepiléticos, especialmente de indutores enzimáticos⁹. Nos homens, disfunção sexual e aumento de peso durante tratamento com fármacos antiepiléticos podem ocorrer.



Os principais efeitos adversos relatados encontram-se a seguir arrolados.

- **Fenitoína:** ataxia, sonolência, letargia, sedação e encefalopatia (dose-dependentes), hiperplasia gengival, hirsutismo e dismorfismo facial (uso crônico).
- **Fenobarbital:** tontura, sedação, depressão, transtornos comportamentais, prejuízo cognitivo e da concentração, hiperatividade em crianças.
- **Clobazam:** sonolência, efeitos cognitivos e comportamentais, desenvolvimento de tolerância
- **Primidona:** semelhantes aos do fenobarbital.
- **Carbamazepina:** sedação, cefaleia, diplopia, visão turva, *rash* cutâneo, transtornos gastrointestinais, ataxia, tremor, impotência, hiponatremia, neutropenia.
- **Topiramato:** sonolência, anorexia, fadiga, nervosismo, pensamento lento, dificuldade de encontrar palavras, dificuldade de concentração, perda de peso, parestesias, dores abdominais, acidose metabólica, nefrolitíase, miopia e glaucoma de ângulo fechado.
- **Gabapentina:** aumento do apetite, ganho de peso, tontura, ataxia, nistagmo, cefaleia, tremor, fadiga, diplopia, náusea, comportamento agressivo em crianças.
- **Lamotrigina:** *rash* cutâneo, cefaleia, diplopia, náusea, tontura, ataxia, tremor, astenia e ansiedade.
- **Etossuximida:** transtornos gastrointestinais, sonolência, perda de peso, fotofobia, euforia, soluços, cefaleia, transtornos comportamentais (menos frequentes).
- **Ácido valproico:** sonolência, fadiga, tremor (relacionados ao SNC); insuficiência hepática, pancreatite hemorrágica aguda, encefalopatia hiperamonêmica, trombocitopenia, ganho de peso, alopecia (sistêmicas).
- **Vigabatrina:** defeitos no campo visual, sedação, cefaleia, tontura, ataxia, transtornos de memória e comportamentais, parestesias, ganho de peso e tremor.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Os pacientes com epilepsia refratária devem ser atendidos por médicos especialistas em Neurologia em hospitais terciários, habilitados na alta complexidade em Neurologia/Neurocirurgia.

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engel J Jr PT. Epilepsy: a comprehensive textbook 2008. 1-13 p.
2. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
3. Banerjee PN, WA. H. Epilepsy: a comprehensive textbook 2008. 45-56 p.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
5. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1376-81.
6. Marino R Jr, Cukiert A, E. P. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1986;243-54.
7. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, JW S. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study Epilepsia [Internet]. 1992.
8. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
9. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008;12(4):501-39.

10. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
11. Cascino GD. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy. *Semin Neurol*. 2008;28(4):523-32.
12. Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(2):161-6.
13. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008;131(Pt 9):2264-86.
14. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev*. 2009;31(5):366-71.
15. Riikonen R. The latest on infantile spasms. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(2):91-5.
16. Zupanc ML. Clinical evaluation and diagnosis of severe epilepsy syndromes of early childhood. *J Child Neurol*. 2009;24(8 Suppl):6S-14S.
17. Noachtar S, Rémi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):22-33.
18. Koepp MJ, Woermann FG. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet Neurol*. 2005;4(1):42-53.
19. Li LM, Fish DR, Sisodiya SM, Shorvon SD, Alsanjari N, Stevens JM. High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;59(4):384-7.
20. Liu RS, Lemieux L, Bell GS, Hammers A, Sisodiya SM, Bartlett PA, et al. Progressive neocortical damage in epilepsy. *Ann Neurol*. 2003;53(3):312-24.
21. Shorvon SD. A history of neuroimaging in epilepsy 1909-2009. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 3:39-49.
22. Mendez OE, Brenner RP. Increasing the yield of EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(4):282-93.
23. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, de Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997;27(3):205-13.
24. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. Vigabatrin European Monotherapy Study Group. *Lancet*. 1999;354(9172):13-9.
25. Perucca E. An introduction to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 4:31-7.
26. Rogawski MA, W. L. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*. 2004.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).
28. Dulac O LI, Chadwick DW, Specchio LM. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* 2007.
29. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:45-9.
30. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62(8):1252-60.
31. National Institute for Clinical Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [Internet]. 2004.
32. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47(7):1094-120.
33. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*. 1985;313(3):145-51.
34. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology*. 2005;64(11):1868-73.
35. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department

- of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med*. 1992;327(11):765-71.
36. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res*. 1999;37(1):81-7.
 37. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9566):1000-15.
 38. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003615.
 39. Nolan Sarah J, Muller M, Tudur Smith C, Marson Anthony G. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013; (5). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003615.pub3/abstract>.
 40. Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):CD002028.
 41. Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003032.
 42. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-9.
 43. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006;367(9516):1087-100.
 44. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*. 2006;66(14):1817-29.
 45. French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:63-8.
 46. Elger CE, Fernandez G. Options after the first antiepileptic drug has failed. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S9-12; discussion S73-4.
 47. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD001904.
 48. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(1):CD001031.
 49. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD004154.
 50. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD001769.
 51. Tudur Smith C MA, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy.
 52. Taylor S TSC, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. 2003.
 53. Nolan Sarah J, Tudur Smith C, Pulman J, Marson Anthony G. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002217.pub2/abstract>.
 54. Nolan Sarah J, Marson Anthony G, Pulman J, Tudur Smith C. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013; (8). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001769.pub2/abstract>.
 55. Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: $\alpha(2)\delta$, SV2A, and $K(v)7$ /KCNQ/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008;8(4):345-52.
 56. Fisher RS, Sachdeo RC, Pellock J, Penovich PE, Magnus L, Bernstein P. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2001;56(6):743-8.
 57. French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62(8):1261-73.
 58. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH, Garofalo EA, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology*. 1998;51(5):1282-8.

59. Beydoun A. Monotherapy trials with gabapentin for partial epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S13-6; discussion S73-4.
60. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Halsall G, Murray G, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia*. 1999;40(8):1147-54.
61. Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, et al. Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1998;31(2):91-9.
62. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2003;2(6):347-56.
63. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*. 2003;2(8):473-81.
64. Pellock JM, Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S29-38; discussion S73-4.
65. Bourgeois B. New dosages and formulations of AEDs for use in pediatric epilepsy. *Neurology*. 2002;58(12 Suppl 7):S2-5.
66. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 8:24-32.
67. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):310-7.
68. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):Cd001415.
69. Al-Bachari S, Pulman J, Hutton Jane L, Marson Anthony G. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (7). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001415.pub2/abstract>.
70. Murphy K, Delanty N. Primary Generalized Epilepsies. *Curr Treat Options Neurol*. 2000;2(6):527-42.
71. Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):Cd001417.
72. Ben-Menachem E, Sander JW, Stefan H, Schwalen S, Schäuble B. Topiramate monotherapy in the treatment of newly or recently diagnosed epilepsy. *Clin Ther*. 2008;30(7):1180-95.
73. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, Gazda SK, Biton V, Ter Brugge JP, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*. 2003;60(2):196-202.
74. Arroyo S, Dodson WE, Privitera MD, Glauser TA, Naritoku DK, Dlugos DJ, et al. Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(4):214-22.
75. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003;107(3):165-75.
76. Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, Grinspan A, Wang S, Wu SC, et al. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol*. 2007;22(6):693-9.
77. de Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Lin K, Sousa PS, Yacubian EM. Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy Behav*. 2006;8(3):606-9.
78. Hancock EC, Cross HH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):Cd003277.
79. Hancock Eleanor C, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013; (2). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003277.pub3/abstract>.
80. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit*. 2007;13(1):RA1-7.
81. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001909.
82. Tjia-Leong E, Leong K, Marson AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD007783. doi: 10.1002/14651858.CD007783.pub2.

83. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L, Group LS. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia*. 2007;48(7):1292-302.
84. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(2):157-61.
85. Sabers A, Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2163-6.
86. Montouris G, Abou-Khalil B. The first line of therapy in a girl with juvenile myoclonic epilepsy: should it be valproate or a new agent? *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 8:16-20.
87. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2005;33(4):227-34.
88. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, Pellock JM, Shields WD. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia*. 2009;50(2):163-73.
89. Banin E, Shalev RS, Obolensky A, Neis R, Chowers I, Gross-Tsur V. Retinal function abnormalities in patients treated with vigabatrin. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):811-6.
90. Kälviäinen R, Aikiä M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekkinen PJ. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol*. 1995;52(10):989-96.
91. Xiao Y, Gan L, Wang J, Luo M, Luo H. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012; (1). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008781.pub2/abstract>.
92. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:Cd007302.
93. Marciani MG, Maschio M, Spanedda F, Iani C, Gigli GL, Bernardi G. Development of myoclonus in patients with partial epilepsy during treatment with vigabatrin: an electroencephalographic study. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(1):1-5.
94. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:Cd001770.
95. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res*. 1996;25(3):257-62.
96. Bruni J, Guberman A, Vachon L, Desforges C. Vigabatrin as add-on therapy for adult complex partial seizures: a double-blind, placebo-controlled multicentre study. The Canadian Vigabatrin Study Group. *Seizure*. 2000;9(3):224-32.
97. Zamponi N, Cardinali C. Open comparative long-term study of vigabatrin vs carbamazepine in newly diagnosed partial seizures in children. *Arch Neurol*. 1999;56(5):605-7.
98. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD001770.
99. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*. 2002;43(5):505-13.
100. Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW, Williamson PR. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials*. 2007;8:34.
101. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res*. 1997;26(3):423-32.
102. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*. 1999;40(8):1141-6.
103. Rowan AJ, Meijer JW, de Beer-Pawlikowski N, van der Geest P, Meinardi H. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol*. 1983;40(13):797-802.
104. Cereghino JJ, Brock JT, Van Meter JC, Penry JK, Smith LD, White BG. The efficacy of carbamazepine combinations in epilepsy. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18(06):733-41.
105. Brodie MJ, Mumford JP. Double-blind substitution of vigabatrin and valproate in carbamazepine-resistant partial epilepsy. 012 Study group. *Epilepsy Res*. 1999;34(2-3):199-205.
106. Leach JP, Brodie MJ. Synergism with GABAergic drugs in refractory epilepsy. *Lancet*. 1994;343(8913):1650.
107. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Lamotrigine and topiramate may be a useful combination. *Lancet*. 1998;351(9107):958-9.

108. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Group EaEoSfTLES. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-8.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**CLOBAZAM, ETOSSUXIMIDA, GABAPENTINA, PRIMIDONA, TOPIRAMATO, LAMOTRIGINA, VIGABATRINA**

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **clobazam, etossuximida, gabapentina, primidona, topiramato, lamotrigina e vigabatrina**, indicados para o tratamento da **epilepsia**.

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

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

- diminuição dos eventos convulsivos;
- melhora da qualidade de vida.

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

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de primidona, lamotrigina, gabapentina, topiramato na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- clobazam e etossuximida não podem ser usados durante a gravidez pelo risco de má formação do feto;
- vigabatrina apresenta risco na gravidez, porém o benefício pode ser maior do que o risco; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- **efeitos adversos do clobazam:** ansiedade, boca seca, coceiras, prisão de ventre, dor de cabeça, cansaço, náusea, vômitos, perda de memória, sonolência, vermelhidão na pele;
- **efeitos adversos da etossuximida:** tontura, sonolência, dor de cabeça, soluços, perda de peso, náusea, vômitos, reações alérgicas, com aparecimentos de lesões de pele potencialmente graves, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, irritabilidade, dificuldade de concentração, pesadelos, alterações nas células do sangue (raramente);
- **efeitos adversos da gabapentina:** diminuição das células brancas do sangue, constipação, secura na boca, náusea, vômitos, tontura, sonolência, cansaço, depressão, confusão, nervosismo, descoordenação, amnésia, ganho de peso, visão turva ou dupla, coceira na pele, rinite, bronquite, faringite, tosse e infecções respiratórias, edema periférico, febre;
- **efeitos adversos da primidona:** tonturas, sonolência, problemas de coordenação motora, problemas na pele, dor nas juntas, febre, problemas gastrointestinais, náusea, vômitos, perda de apetite, problemas nos olhos;
- **efeitos adversos do topiramato:** náusea, dores abdominais, tonturas, fadiga, sonolência, cansaço, dificuldade de concentração ou atenção, nervosismo, irritabilidade, agressão, agitação, dificuldade de expressão verbal, confusão, depressão, edema, diminuição da audição, problemas para urinar, sangue na urina, febre, perda de apetite, perda de peso, cefaleia, coceiras, diminuição do apetite sexual ou impotência, alterações no ciclo menstrual, conjuntivite;
- **efeitos adversos da lamotrigina:** reações alérgicas, com aparecimentos de lesões de pele potencialmente graves (síndrome de Stevens-Johnson), estando relacionadas com aumento abrupto da dose, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, constipação ou diarreia, secura na boca, indigestão, náusea, vômitos, dor abdominal, inflamação no esôfago, inflamação no pâncreas, tontura, sonolência, dor de cabeça, irritabilidade, depressão, descoordenação, tremores, amnésia, perda de peso, visão turva ou dupla, alterações no ciclo menstrual, febre;

- **efeitos adversos da vigabatrina:** diminuição das células vermelhas do sangue, constipação, secura na boca, náusea, vômitos, dor de estômago, tontura, dor de cabeça, depressão, confusão, nervosismo, dificuldade de concentração, sonolência, cansaço, ganho de peso, crescimento da gengivas, visão dupla, reações alérgicas de pele;
- contraindicações em casos de hipersensibilidade (alergia) aos componentes da fórmula;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem e com o uso concomitante de outros medicamentos.

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

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

() Sim () Não

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

- () clobazam
 () etossuximida
 () gabapentina
 () primidona
 () topiramato
 () lamotrigina
 () vigabatrina

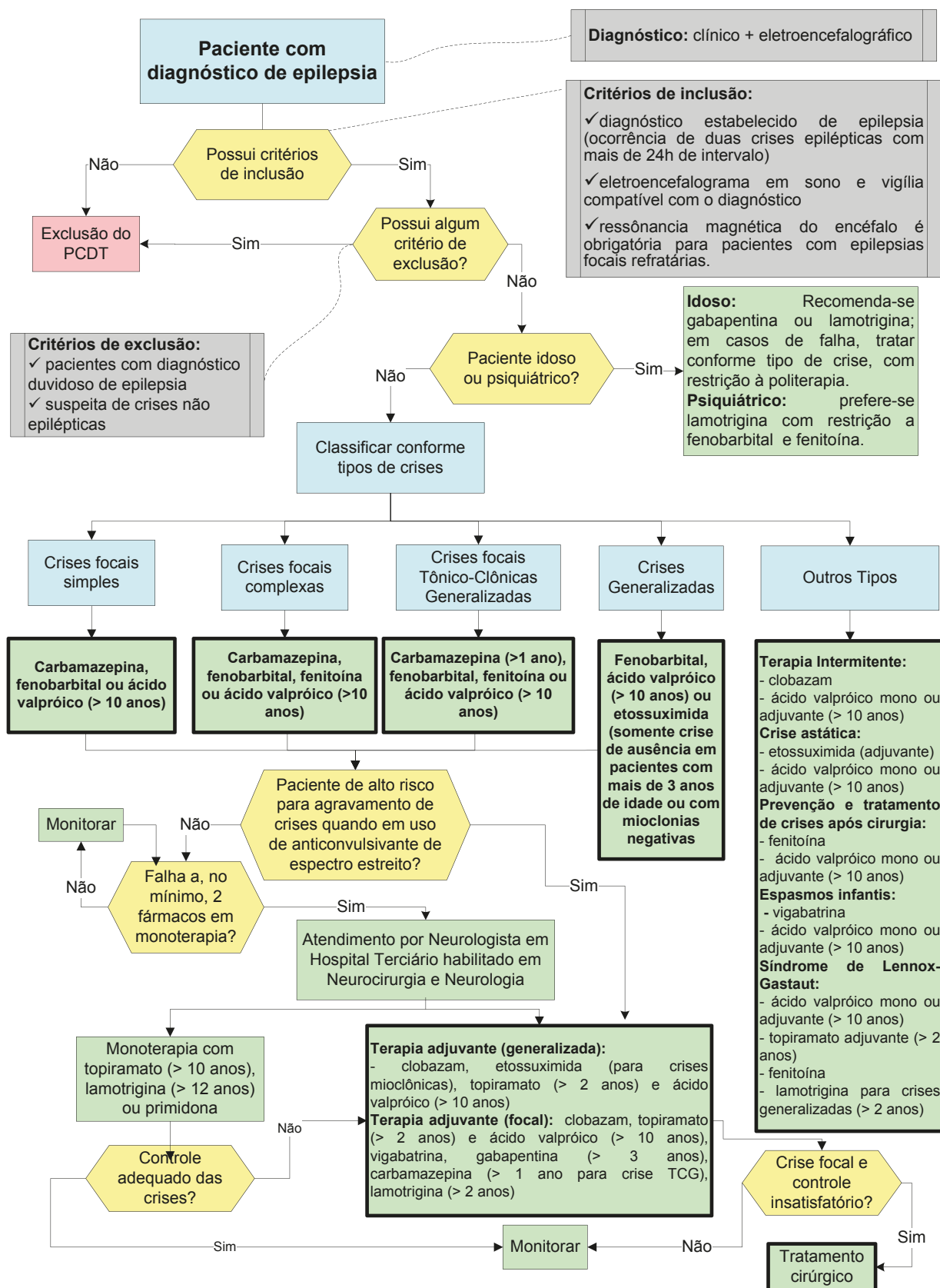
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

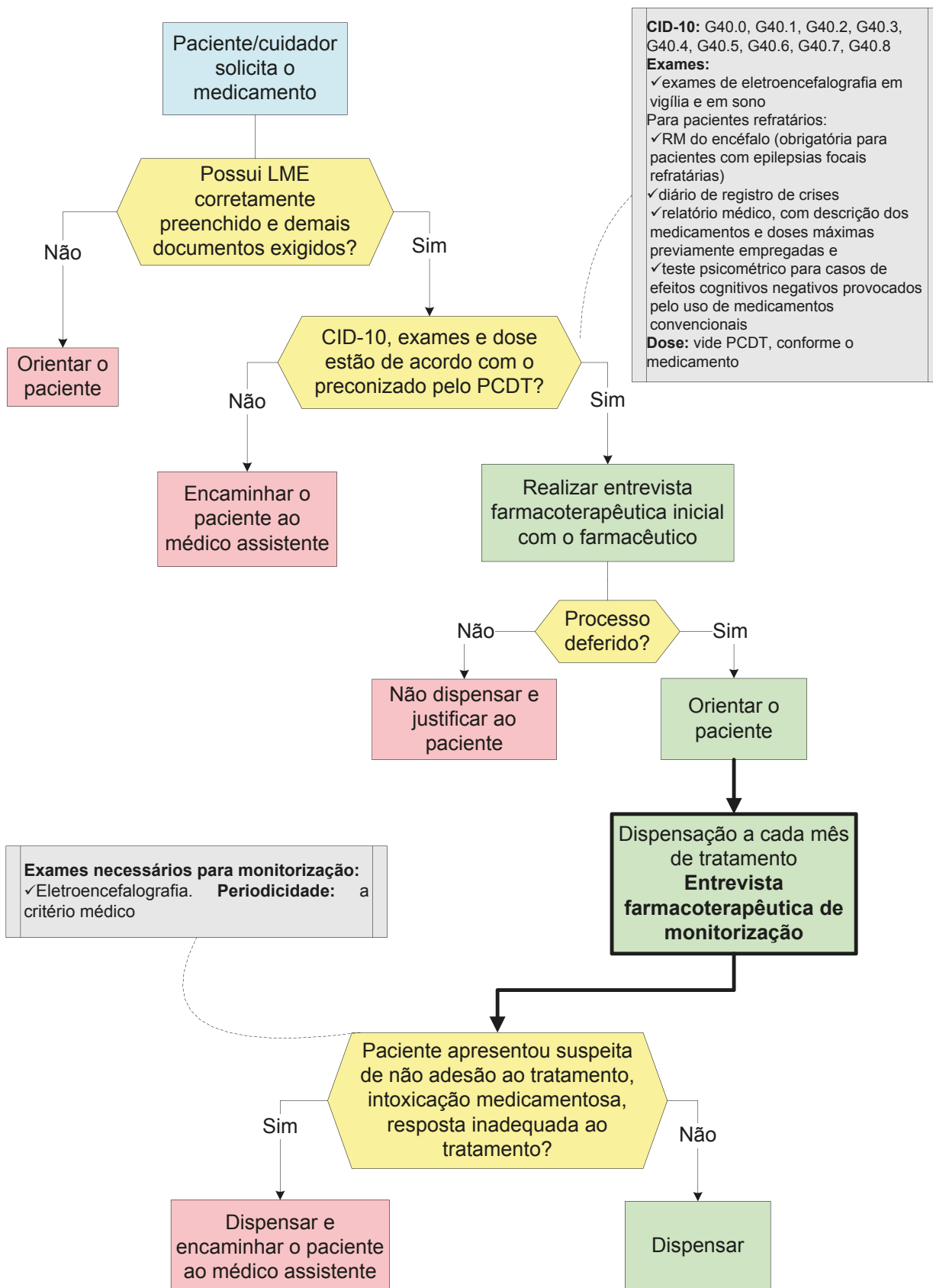
Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

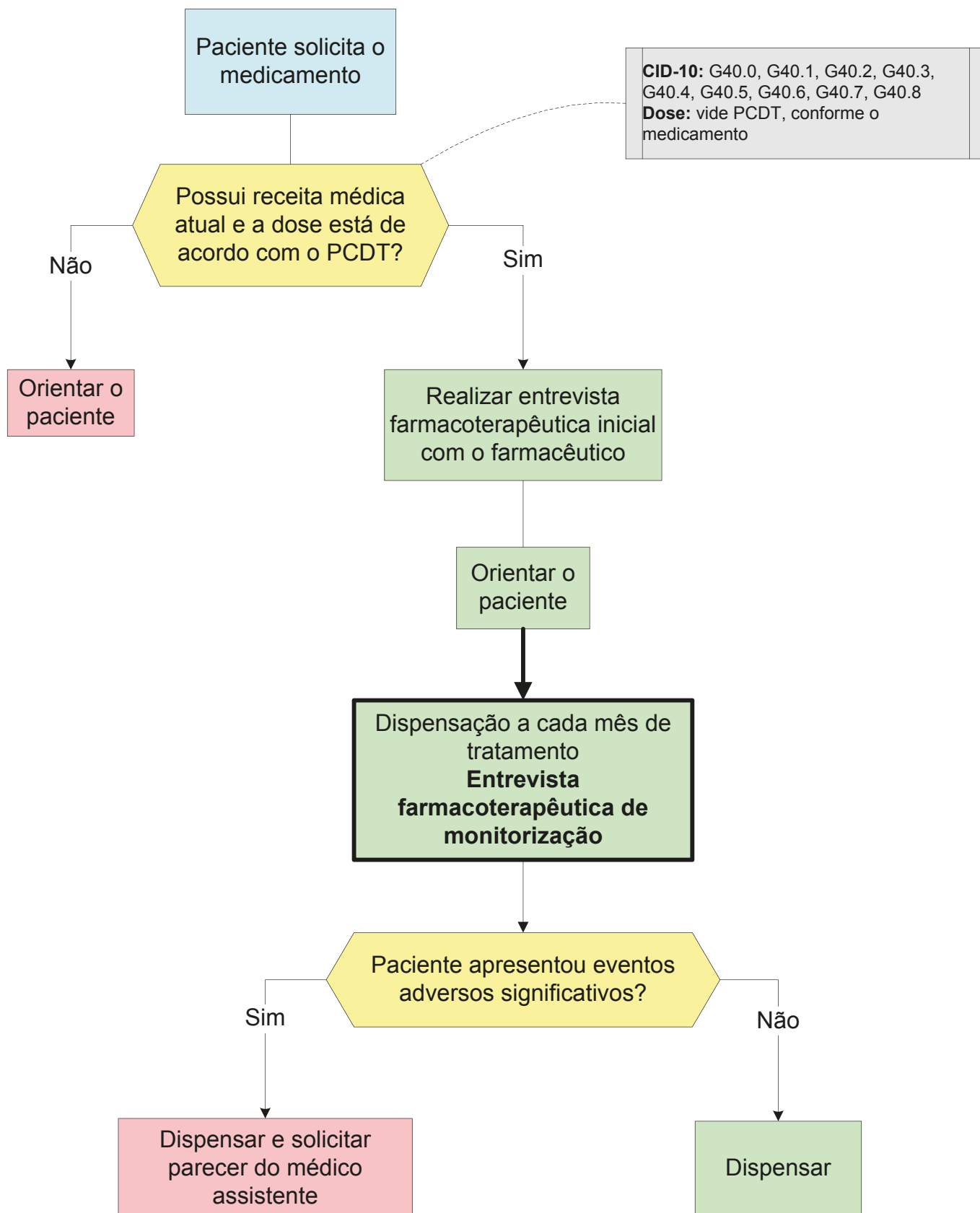


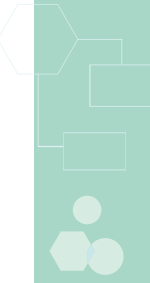
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO EPILEPSIA



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CLOBAZAM, ETOSUXIMIDA, GABAPENTINA, PRIMIDONA, TOPIRAMATO, LAMOTRIGINA E VIGABATRINA EPILEPSIA



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ÁCIDO VALPROICO, CARBAMAZEPINA,
FENOBARITAL E FENITOÍNA
EPILEPSIA**



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

EPILEPSIA

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a classificação da epilepsia?

☐ Epilepsia e síndromes epiléticas idiopáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises de início focal

☐ Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples

☐ Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais complexas

☐ Epilepsia e síndromes epiléticas generalizadas idiopáticas

☐ Outras epilepsias e síndromes epiléticas generalizadas

☐ Síndromes epiléticas especiais

☐ Crise de grande mal, não especificada (com ou sem pequeno mal)

☐ Pequeno mal não especificado, sem crises de grande mal

☐ Outras epilepsias

2.2 Paciente apresenta mais de 60 anos?

☐ não

☐ sim → preferir medicamentos não indutores do metabolismo hepático (como gabapentina e lamotrigina). O escalonamento de dose deve ser lento, e a dose máxima a ser atingida deve ser menor do que a normalmente recomendada para os medicamentos. Deve-se tentar evitar o uso de politerapia medicamentosa anticonvulsivante.

2.3 Paciente apresenta doença psiquiátrica?

☐ não

☐ sim → é seguro utilizar medicamentos inibidores da recaptação da serotonina e ansiolíticos. Deve-se evitar tratamento com fenitoína e fenobarbital, preferir a lamotrigina.

2.4 Qual o grau de escolaridade? _____

2.5 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.6 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.7 Quais os medicamentos já utilizados para a epilepsia?

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

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

*Contraceptivos orais podem ter sua eficácia reduzida: orientar uso de outros métodos contraceptivos.

2.9 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Data					
Nível sérico					
1)					
2)					
3)					

3.1 Apresentou suspeita de não adesão ao tratamento, intoxicação medicamentosa, resposta inadequada ao tratamento?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para avaliação de níveis séricos dos medicamentos (quando em uso de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e ácido valproico)

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**EPILEPSIA**

- ☐ ÁCIDO VALPROICO ☐ CARBAMAZEPINA ☐ CLOBAZAM
☐ ETOSSUXIMIDA ☐ FENITOÍNA ☐ FENOBARBITAL ☐ GABAPENTINA
☐ LAMOTRIGINA ☐ PRIMIDONA ☐ TOPIRAMATO ☐ VIGABATRINA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença neurológica que leva a convulsões, com prejuízo da qualidade de vida como um todo. Pode afetar pessoas em qualquer idade, mas ocorre principalmente em crianças e idosos.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos evitam ou diminuem a frequência das crises convulsivas, com melhora significativa na qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas sem mastigar ou abrir com ajuda de um líquido.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Para xaropes, soluções e suspensões orais utilizar um medidor de volume para tomar exatamente a quantidade prescrita. Os frascos das suspensões devem ser agitados antes de tomar.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose dobrada para compensar a que foi esquecida.
- Tanto faz tomar o medicamento antes ou depois das refeições.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

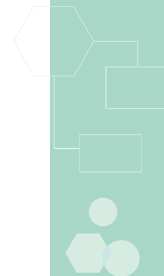
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como sonolência, sedação, tonturas, dor de cabeça, cansaço, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com seu médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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



8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

9 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- O tratamento só deve ser interrompido sob orientação médica. A parada repentina pode causar reações desagradáveis ou reaparecimento das convulsões.
- O uso de bebidas alcoólicas pode levar a um aumento das reações desagradáveis, como tonturas e sonolência.
- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, pois podem ocorrer tonturas, sonolência e visão borrada.
- Para mulheres em uso de topiramato: ação da pílula anticoncepcional pode ficar reduzida. Procure orientação de um ginecologista para uso de outros métodos para evitar a gravidez.
- Ácido valproico, clobazam, etossuximida e fenitoína: estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- Pacientes diabéticos devem monitorar com mais frequência a glicemia.
- Pacientes com insuficiência renal em uso de topiramato devem ter as doses ajustadas pela metade.

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 DO SUS.



ESCLEROSE MÚLTIPLA

Portaria SAS/MS nº 1.323, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, em 08/02/2010, com os seguintes termos: “Multiple Sclerosis” and “Therapeutics” and (“Interferon beta” or “glatirâmer acetate” or “azathioprine” or “cyclophosphamide” or “natalizumab” or “methylprednisolone”). Foram estabelecidos limites para ensaios clínicos, meta-análises e ensaios clínicos randomizados. Na base de dados Cochrane, foram realizadas, na mesma data, buscas de revisões sistemáticas completas que contivessem a expressão “multiple sclerosis” no título. Foram selecionadas as que tratavam de fármacos voltados ao tratamento da história natural da doença. Não foram localizados estudos clínicos relevantes para o uso de ciclofosfamida no tratamento da esclerose múltipla.

Para busca de artigos do tratamento em crianças e gestantes, foram também incluídos os unitermos “children”, “pregnancy or gestation” e “diagnosis”, ampliando-se os limites com a inclusão de artigos de coorte ou séries de casos.

As buscas não foram restritas para data, e de todos os artigos revisados foram incluídos aqueles de interesse para a elaboração do PCDT. Também foram incluídos artigos não indexados. Outras fontes consultadas foram livros-texto e o UpToDate versão 17.3.

Em 21/08/2013 foi feita atualização de busca desde 08/02/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “Multiple Sclerosis” e “Therapeutics” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”, a busca resultou em 168 artigos sendo 24 meta-análises e 144 ensaios clínicos randomizados. Entre as meta-análises, 5 foram excluídas por não avaliarem desfechos clínicos considerados clinicamente relevantes, 10 por não avaliarem terapia farmacológica, 1 por não avaliar eficácia terapêutica de intervenções, 1 por ser revisão narrativa e 1 por ser em idioma chinês e outro em alemão. Considerando que a meta-análise mais abrangente incluiu os estudos publicados até janeiro de 2011, a avaliação dos ensaios clínicos foi limitada aos 108 artigos publicados após esta data: 10 foram excluídos por serem protocolos de ensaios clínicos, subanálises post-hoc de ensaios clínicos ou ainda extensão de ensaios clínicos, 41 por não avaliarem terapia farmacológica da esclerose múltipla, 7 por não avaliarem desfechos clínicos clinicamente relevantes, 17 por não serem estudos de fase III, 12 por avaliarem medicamentos não registrados no Brasil para o tratamento da esclerose múltipla e 3 por idioma russo.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos “Multiple Sclerosis” e “therapy” e as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed, foram encontradas 25 publicações. Destas, 17 foram excluídas por não avaliarem terapia farmacológica da esclerose múltipla e 2 por não avaliarem desfechos clínicos clinicamente relevantes. Os demais artigos não excluídos pelos motivos acima citados foram incluídos no corpo do texto do Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A Esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que acomete o sistema nervoso central (SNC), mais especificamente a substância branca, causando desmielinização e inflamação. Afeta usualmente adultos na faixa de 18-55 anos de idade, mas casos fora destes limites têm ocorrido. No Brasil, sua taxa de prevalência

Consultores: Alessandro Finkelsztein, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Andry Fiterman Costa, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes(1,2).

Há quatro formas de evolução clínica: remitente-recorrente (EM-RR), primariamente progressiva (EM-PP), primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) e secundariamente progressiva (EM-SP). A forma mais comum é a EM-RR, representando 85% de todos os casos no início de sua apresentação. A forma EM-SP é uma evolução natural da forma EM-RR em 50% dos casos após 10 anos do diagnóstico (em casos sem tratamento – história natural). As formas EM-PP e EM-PP com surto perfazem 10%-15% de todos os casos(3,4).

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos ou ataques agudos, podendo entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia). Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou paralisia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfincterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. Recomenda-se atentar para os sintomas cognitivos como manifestação de surto da doença, que atualmente vem ganhando relevância neste sentido.

O diagnóstico é baseado nos Critérios de McDonald revisados(5), sendo o diagnóstico diferencial bastante amplo e complexo. Estes critérios são os adotados pela comunidade científica mundial para o diagnóstico de esclerose múltipla.

O tratamento é preconizado apenas para as formas EM-RR e EM-SP, pois não há evidência de benefício para as demais(6). O tratamento inicial deve ser feito com uma das opções dentre o glatirâmer e as betainterferonas (1a ou 1b), que são igualmente eficazes no controle das recidivas(7-9).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

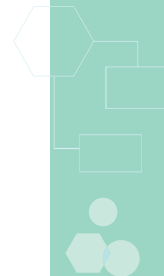
- G35 Esclerose múltipla

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito com base nos Critérios de McDonald revisados e adaptados(5) (Tabela 1). Exame de ressonância magnética (RM) do encéfalo demonstrará lesões características de desmielinização; devem ser realizados alguns exames laboratoriais (exames de anti-HIV e VDRL e dosagem sérica de vitamina B12) no sentido de excluir outras doenças de apresentação semelhante à EM. Deficiência de vitamina B12, neurolues ou infecção pelo HIV (o vírus HIV pode causar uma encefalopatia com imagens à RM semelhantes às que ocorrem na EM) apresentam quadros radiológicos semelhantes aos de EM, em alguns casos. O exame do líquido será exigido apenas no sentido de afastar outras doenças quando houver dúvida diagnóstica (por exemplo, suspeita de neurolues, ou seja, VDRL positivo no sangue e manifestação neurológica). O Potencial Evocado Visual também será exigido apenas quando houver dúvidas quanto ao envolvimento do nervo óptico pela doença.

Tabela 1- Critérios de McDonald revisados(5) e adaptados

APRESENTAÇÃO CLÍNICA	DADOS ADICIONAIS NECESSÁRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DE EM
A) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 2 ou mais lesões.	Apenas 1 ou 2 lesões sugestivas de EM à RM.
B) 2 ou mais surtos mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com critérios de Barkhoff (presença de pelo menos 3 das 4 características a seguir: (a) pelo menos 1 lesão impregnada pelo gadolínio ou pelo menos 9 lesões supratentoriais em T2; (b) pelo menos 3 lesões periventriculares); (c) pelo menos 1 lesão justacortical; (d) pelo menos 1 lesão infratentorial); OU RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais ao exame do líquido; OU Aguardar novo surto.
C) 1 surto mais evidência clínica de 2 lesões.	Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.
D) 1 surto mais evidência clínica de 1 lesão.	Disseminação no espaço, demonstrada por RM com Critérios de Barkhoff ou RM com 2 lesões típicas e presença de bandas oligoclonais no exame do líquido E Disseminação no tempo, demonstrada por RM após 3 meses com novas lesões ou pelo menos 1 das antigas impregnada pelo gadolínio; OU Aguardar novo surto.



Uma lesão desmielinizante medular à RM de coluna pode ser considerada equivalente a uma lesão infratentorial para fins diagnósticos de EM; uma lesão impregnada pelo gadolínio deve ser considerada equivalente a uma lesão impregnada pelo contraste no encéfalo; lesões medulares podem ser associadas às lesões encefálicas para totalizar o número mínimo de lesões em T2 definido pelos Critérios de Barkhoff.

A necessidade de o paciente apresentar 2 surtos para o diagnóstico atualmente pode ser substituída por 1 surto associado à progressão de lesões à RM (novas lesões ou surgimento de impregnação pelo gadolínio em lesões anteriormente não impregnadas, ou aumento do tamanho de lesões prévias), após o primeiro surto.

Após o estabelecimento do diagnóstico, deve-se estadiar a doença, ou seja, estabelecer seu estágio ou nível de acometimento por meio da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale - EDSS), que se encontra anexa.

A EDSS é a escala mais difundida para avaliação de EM. Possui vinte itens com escores que variam de 0 a 10, com pontuação que aumenta meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente. É utilizada para o estadiamento da doença e para monitorizar o seguimento do paciente.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamentos os pacientes que apresentarem:

- diagnóstico de EM pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados;
- EM-RR (remitente recorrente) ou EM-SP (forma secundariamente progressiva);
- lesões desmielinizantes à RM; e
- diagnóstico diferencial com exclusão de outras causas.

Para receber o natalizumabe, os pacientes, além dos critérios citados,

- devem ter apresentado falha terapêutica com glatirâmer e betainterferona anteriormente;
- devem estar sem receber imunomodulador por pelo menos 45 dias ou azatioprina por 3 meses;
- não podem ter sido diagnosticados com micose sistêmica nos últimos 6 meses, herpes grave nos últimos 3 meses, infecção por HIV, qualquer outra infecção oportunista nos últimos 3 meses ou infecção atual ativa;
- devem ser encaminhados a infectologista ou pneumologista para afastar tuberculose se apresentarem lesões suspeitas à radiografia de tórax; e
- devem apresentar ao hemograma neutrófilos(10) acima de $1.500/\text{mm}^3$ e linfócitos acima de $1.000/\text{mm}^3$.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem:

- EM-PP ou EM-PP com surto;
- incapacidade de adesão ao tratamento e de monitorização dos efeitos adversos; ou
- intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos.

7 CASOS ESPECIAIS

Síndrome clínica isolada de alto risco de conversão para EM

Esta definição clínica se refere a pacientes com o primeiro surto sugestivo de EM, sem fechar todos os critérios diagnósticos atuais da doença, mas que possuem ao menos 2 lesões típicas de EM à RM cerebral. Estas lesões são desmielinizantes, com pelo menos 1 ovalada, periventricular ou infratentorial, medindo ao menos 3 mm de diâmetro. Nesta situação, o paciente deverá ser investigado para os diversos diagnósticos diferenciais, incluindo outras doenças autoimunes que acometem o sistema nervoso central (SNC), doenças paraneoplásicas e infecções crônicas do SNC. O preenchimento dos critérios deve ser feito de acordo com o previsto pelos Critérios de McDonald revisados e adaptados, em que há necessidade de demonstrar disseminação no espaço e no tempo. Entende-se por disseminação no espaço RM preenchendo os Critérios de Barkhoff ou RM com pelo menos duas lesões sugestivas de EM e líquido cefalorraquidiano (LCR) positivo (presença de bandas oligoclonais pelo método qualitativo ou aumento do índice de IgG pelo método quantitativo). Entende-se por disseminação no tempo a



presença de um segundo surto (pelo menos 30 dias após o surto inicial) ou RM com nova lesão em T2 (pelo menos 30 dias após a RM anterior) ou nova impregnação pelo gadolínio em lesão situada em topografia diferente da do surto anterior (após pelo menos 3 meses da RM anterior). Quatro estudos(11-14) sugerem redução da taxa de conversão para EM nos pacientes tratados com glatirâmer ou betainterferona em relação ao placebo que receberam medicamento imediatamente após o surto inicial. Tal redução da taxa de conversão para EM variou de 37%-44% na análise dos estudos após 2 anos de seguimento. Contudo, meta-análise publicada pela Cochrane(15) mostrou haver necessidade de mais estudos para recomendar tal indicação.

Assim, este Protocolo recomenda que todo paciente que apresentar um único surto da doença deva primeiro ser acompanhado com RM de crânio a cada 3-6 meses, com o objetivo de identificar o surgimento de novas lesões desmielinizantes ou lesões impregnadas pelo contraste que não apresentavam esta característica antes ou, ainda, aumento das dimensões de lesões previamente existentes. Qualquer das alterações configura quadro evolutivo, permitindo o diagnóstico de EM de forma antecipada.

Crianças e adolescentes

A EM pode acometer crianças e adolescentes. Nestes casos, recomenda-se que o neurologista solicite uma avaliação para afastar leucodistrofias. Confirmada a doença, pode-se tratar com betainterferonas (qualquer representante) ou glatirâmer. Não há ensaios clínicos para esta faixa etária, sendo os melhores estudos de segurança do tratamento em crianças e adolescentes são séries de casos(16-18) em que se demonstra bom perfil de segurança. Quanto à escolha do medicamento, qualquer uma das opções - betainterferonas ou glatirâmer - pode ser utilizada. O natalizumabe não está aprovado para uso em idades menores de 18 anos.

Gestantes

Na gestação, a doença fica mais branda, com redução de até 80% da taxa de surtos(19, 20). Contudo, no primeiro trimestre, pode voltar a ficar muito ativa, com risco de surtos mais graves. Em casos de evolução favorável da doença (EDSS estável e baixo, baixa taxa de surtos), recomenda-se não usar imunomoduladores nem imunossupressores por possuírem perfil de segurança desfavorável na gestação. Seu uso deve ser oferecido para casos em que a evolução clínica da doença vem sendo desfavorável. De qualquer forma, esta decisão é do médico assistente.

Há dúvidas acerca dos riscos de amamentar, e não há dados na literatura para apoiar qualquer decisão. Assim, recomenda-se não amamentar.

8 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se o atendimento em Centros de Referência para avaliação diagnóstica por médicos neurologistas e prescrição dos medicamentos.

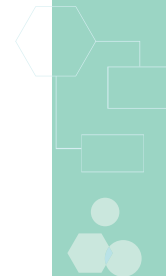
9 TRATAMENTO

O tratamento de EM é baseado em ensaios clínicos da década de 1990, em que quatro fármacos foram testados contra placebo, todos com resultados favoráveis. Atualmente, há novos estudos head-to-head e também meta-análises de diferentes tratamentos.

A betainterferona foi o primeiro medicamento a demonstrar eficácia(21,22), independentemente de sexo(23), e é o fármaco de referência no tratamento da EM. Sua utilização foi testada até mesmo em pacientes sem o diagnóstico completo de EM, mas que apresentavam síndrome clínica isolada com elevado risco para o seu desenvolvimento.(24,25) Observaram redução da taxa de relapso, mas sem benefício em taxa de incapacidade ou de alterações na RNM. Comparação de apresentações diferentes de betainterferonas também não demonstrou diferenças de efetividade e tolerância entre as apresentações testadas(26,27).

O acetato de glatiramer na dose de 40 mg administrado 3 vezes por semana foi avaliado em um ensaio clínico randomizado comparativamente com placebo, que incluiu 1404 pacientes.(28) Este esquema demonstrou eficácia (34% de redução de relapso e 34,7% de redução de novas lesões na ressonância) bem como foi bem tolerada, porém sendo necessário mais estudos para embasar sua indicação.

O uso de imunossupressores não é a primeira opção, mas a azatioprina mostrou-se eficaz, como demonstrado em alguns ensaios clínicos(29) e em meta-análise recente(30), sendo seu uso orientado neste Protocolo. O uso de mitoxantrona, que parecia promissor(31), atualmente vem sendo evitado, pois diversas séries de casos demonstraram baixo perfil de segurança(32). O uso de corticosteroides a longo prazo não é



recomendado no tratamento de EM(33), tampouco a associação de medicamentos devido à falta de evidências de benefício terapêutico(34). Meta-análise que objetivou comparar uso de corticoide intravenoso com oral incluiu 5 estudos e 215 pacientes e não observou diferença entre as duas vias no escore de EDSS(35).

Em casos de EM-RR refratários a betainterferona, preconiza-se trocá-la por glatirâmer, pois há elevada taxa de anticorpos neutralizantes que reduzem a eficácia das interferonas(36). A associação de betainterferona com glatiramer não demonstrou benefício em ensaio clínico que incluiu 1008 pacientes seguidos por 3 anos(37). Se após a troca persistirem os surtos e a progressão da doença, recomenda-se natalizumabe, anticorpo monoclonal que reduz a taxa de surtos e a progressão da incapacidade(38-43). O natalizumabe é o medicamento indicado para casos de falha terapêutica aos imunomoduladores (interferonas ou glatirâmer), tendo seu benefício sido definido em ensaios clínicos e meta-análise(44).

Portanto, a recomendação do natalizumabe deve ocorrer somente após ter sido tentado o uso de betainterferona e de glatirâmer. Se o paciente iniciou o tratamento para EM com glatirâmer e houve falha terapêutica, este deve ser substituído por betainterferona. Se esta também falhar, deve-se trocá-la por natalizumabe. Em outro cenário, se o paciente iniciou o tratamento com betainterferona e houve falha terapêutica, esta deve ser substituída por glatirâmer. Em caso de nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumabe.

Reação adversa grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) já foi relatada com o uso de natalizumabe(45), principalmente quando usado em associação com betainterferona. Em função dos casos de LEMP, preconiza-se o uso do natalizumabe sem qualquer associação com outro imunomodulador ou imunossupressor, sendo esta uma condição indispensável para sua administração.

A adição de estatinas à terapia com betainterferona não demonstrou benefício em relação a monoterapia com betainterferona conforme observado em ensaios clínicos(46,47) e meta-análise. (48)

A associação de colecalfierol ao tratamento com betainterferona foi avaliada em ensaio clínico que não demonstrou diferença entre os grupos (colecalfierol ou placebo) exceto por ter apresentado menor números lesões nas raízes nervosas (T1). (49)

Também não demonstraram benefício os estudos que avaliaram o uso de ômega-3 em monoterapia ou associado a betainterferona (50) e ginkgo biloba. (51)

O fingolimode foi avaliado em dois ensaios clínicos randomizados, um comparado com placebo(52) e outro a betainterferona. (53) Os estudos demonstraram benefício do uso de fingolimode. Entretanto, devido a alertas sobre possível relação entre óbitos e a administração deste medicamento, bem como ao fato de que, no Brasil, seu registro foi para uso como medicamento de primeira linha, enquanto em outros países seu registro foi para segunda linha de tratamento, este medicamento, conforme deliberação negativa da CONITEC, não está indicado neste Protocolo.

Recente e extensa revisão sistemática da literatura observou que nenhuma das opções terapêuticas é superior a betainterferona em todos os desfechos avaliados: ausência de relapso, ausência de progressão clínica e ausência de progressão na ressonância nuclear magnética. (54)

Em suma, glatirâmer e betainterferonas, igualmente eficazes (55-57), são os fármacos de primeira escolha. A escolha muitas vezes é definida pela via de administração, por intervalo ou por perfil de efeitos adversos. A azatioprina deve ser utilizada em casos de pouca adesão às formas parenterais (intramuscular, subcutânea ou endovenosa), sendo uma opção menos eficaz e utilizada em monoterapia(30). Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos de falha terapêutica tanto a betainterferonas quanto a glatirâmer. A metilprednisolona é recomendada para o tratamento de surto de EM, podendo ser utilizada por 3-5 dias, devendo-se suspender nesse período o uso de outros medicamentos.

9.1 FÁRMACOS

- Glatirâmer (58-61): frasco-ampola ou seringa preenchida de 20 mg
- Betainterferonas (1a ou 1b)(62-65): seringa preenchida de betainterferona 1a - 6.000.000 UI (22 mcg), frasco-ampola ou seringa preenchida de betainterferona 1a - 6.000.000 UI (30 mcg), seringa preenchida de betainterferona 1a - 12.000.000 UI (44 mcg), frasco-ampola de betainterferona 1b - 9.600.000 UI (300 mcg)



- Azatioprina (10): comprimidos de 50 mg
- Metilprednisolona (58): frasco-ampola de 500 mg
- Natalizumabe (38-42): frasco-ampola de 300 mg

9.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- Glatirâmer: 20 mg, por via subcutânea, 1 vez ao dia.
- Betainterferonas:
 - Betainterferona 1a: 22 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.
 - Betainterferona 1a: 44 mcg, por via subcutânea, 3 vezes por semana.
 - Betainterferona 1a: 30 mcg, por via intramuscular, 1 vez por semana.
 - Betainterferona 1b: 300 mcg, por via subcutânea, de 48 em 48 horas.
- Azatioprina: 2 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez ao dia.
- Metilprednisolona (apenas para tratamento do surto de EM): 1 g/dia, por via intravenosa, 3-5 dias.
- Natalizumabe: 300 mg, por via intravenosa, 1 vez ao mês.

9.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento ou a troca de medicamento são determinados pela falha terapêutica ou pelo surgimento de efeitos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação. Consideram-se falha terapêutica dois ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significantes, pouco responsivos à pulsoterapia) ou evolução do EDSS em 1 ponto, ou progressão significativa de lesões em atividade da doença. Tais critérios são válidos para qualquer dos tratamentos preconizados, inclusive com natalizumabe.

9.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora sintomática;
- Diminuição da frequência e gravidade das recorrências;
- Redução do número de internações hospitalares.

10 MONITORIZAÇÃO

Betainterferonas

A monitorização dos pacientes é clínico laboratorial. Devem ser observados taxa e gravidade dos surtos, escala de incapacidade (EDSS), efeitos adversos e perfil laboratorial (hemograma, TGO/AST, TGP/ALT, gama-GT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, TSH).

Os parâmetros clínicos (taxa e gravidade dos surtos, bem como EDSS) e o perfil laboratorial deverão ser observados. Os efeitos adversos devem ser monitorizados com a avaliação do perfil laboratorial em 30, 60 e 180 dias do início do uso do medicamento, seguida por monitorização a cada 6 meses.

O TSH deverá ser realizado antes do início do tratamento, devido à concomitância de EM e doença da tireoide em aproximadamente 8% dos casos. Alterações da disfunção tireoideana deverão ser monitorizados anualmente(66).

Em caso de efeitos adversos clínicos ou alteração laboratorial, a conduta médica deve seguir as recomendações a seguir.

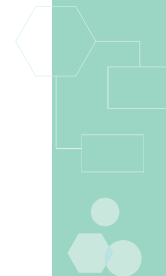
Alterações de provas hepáticas(67)

Para valores de TGO/AST, TGP/ALT, gama-GT e fosfatase alcalina, deve-se seguir a classificação de gravidade em grau 1 (1-2,5 vezes acima do limite superior da normalidade), grau 2 (2,5-5 vezes acima do limite superior da normalidade), grau 3 (5-20 vezes acima do limite superior da normalidade) e grau 4 (mais de 20 vezes acima do limite superior da normalidade).

Para valores de bilirrubinas, deve-se seguir a classificação de gravidade em grau 1 (1-1,5 vezes acima do limite superior), grau 2 (1,5-3 vezes acima do limite superior), grau 3 (3-10 vezes acima do limite superior) e grau 4 (mais de 10 vezes acima do limite superior).

As seguintes condutas são preconizadas, de acordo com a classificação de gravidade:

Grau 4 ou icterícia - suspender a betainterferona definitivamente;



Grau 3 - interromper a betainterferona, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem < 2,5 vezes acima do limite superior;

Grau 3 “de forma recorrente” - suspender a betainterferona definitivamente;

Grau 2 - interromper a betainterferona, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem menos de 2,5 vezes acima do limite superior.

Alterações de hemograma

Reduzir a dose pela metade ou suspender, frente a qualquer uma das seguintes alterações (68):

- hemoglobina menor de 10 g/dL;
- leucócitos abaixo de 3.000/mm³;
- neutrófilos abaixo de 1.500/mm³;
- linfócitos abaixo de 1.000/mm³;
- plaquetas abaixo de 75.000/mm³.

Alguns eventos adversos, como depressão, alterações menstruais, inflamação ou necrose de pele nos locais de injeção subcutânea e sintomas gripais, devem ser monitorizados durante o tratamento.

Glatirâmer

A monitorização é clínica (taxa de surtos, EDSS e efeitos adversos). Alterações hepáticas não são frequentes. Os efeitos adversos mais comuns são as reações de pele (lipoatrofia) em 45% dos pacientes. Podem ocorrer desde quadros leves até mais graves. Os pacientes devem ter os locais de aplicação frequentemente examinados por inspeção visual e palpação. Outras reações menos comuns são dor torácica (21%), dispneia (19%), ansiedade (23%) e linfadenopatia (12%). Quando qualquer uma destas reações ocorrer, as doses subsequentes do glatirâmer devem ser reduzidas para 25% da dose preconizada por alguns dias; recomenda-se aumento de 25% da dose de forma progressiva até que seja atingida a dose usual. Devido ao risco de linfadenopatia, os pacientes devem ter os linfonodos cervicais, axilares e inguinais palpados periodicamente (64). Não são exigidos testes laboratoriais.

Azatioprina

A monitorização é clínico-laboratorial (taxa de surtos, EDSS, efeitos adversos, TGO/AST, TGP/ALT, bilirrubinas, fosfatase alcalina, gama-GT e hemograma), realizada 30-60 dias após o início e depois de 6/6 meses. As mesmas condutas de monitorização para o uso de betainterferonas devem ser seguidas.

Natalizumabe

A monitorização é clínico-laboratorial. As reavaliações deverão ser semestrais, necessitando de laudo que informe sobre a evolução do paciente (taxa de surtos e EDSS realizado a cada 3 meses), efeitos adversos e hemograma. Hemograma deve ser realizado mensalmente antes de cada infusão. Em caso de alteração, deve-se repetir o exame a cada 15-30 dias até a melhora das contagens. Se não houver melhora, o medicamento não deve ser utilizado até que haja normalização das contagens.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Deverão ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Deve ser, ainda, demonstrada a capacidade (paciente ou familiar) de assegurar que a adesão ao tratamento será mantida e que a monitorização dos efeitos adversos será adequadamente realizada e relatada ao médico prescritor.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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



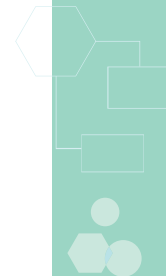
13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, Tilbery CP, Moreira MA, Gabbai AA, et al. The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, 1997. *Acta Neurol Scand.* 2001;104(4):208-13.
2. YD F, M P. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos. *Rev Bras Epidemiol.* 2007;479-82.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52.
4. A F, MA S. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia 2008. 351-62 p.
5. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6.
6. Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, Petrucco L, E C. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009.
7. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9357):545-52.
8. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009;8(10):889-97.
9. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(10):903-14.
10. Gold R, Jawad A, Miller DH, Henderson DC, Fassas A, Fierz W, et al. Expert opinion: guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol.* 2007;187(1-2):156-8.
11. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001;357(9268):1576-82.
12. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(13):898-904.
13. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007;370(9585):389-97.
14. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISE study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1503-11.
15. M C, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, L D. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.
16. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tenenbaum S, Eraksoy M, Alexey B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;66(4):472-6.
17. Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology.* 2006;67(3):511-3.
18. Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, Capobianco M, Gallo P, La Mantia L, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci.* 2009;30(3):193-9.
19. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339(5):285-91.
20. Fragoso YD, Finkelsztejn A, Comini-Frota ER, da Gama PD, Grzesiuk AK, Khouri JM, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: the initial results from a Brazilian database. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(3A):657-60.
21. Nikfar S, Rahimi R, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of interferon- β in multiple sclerosis, overall and by drug and disease type. *Clin Ther.* 2010;32(11):1871-88.
22. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, et al. Efficacy and safety of subcutaneous interferon β -1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: further outcomes from the IMPROVE

- study. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):97-101.
23. Rudick RA, Kappos L, Kinkel R, Clanet M, Phillips JT, Herndon RM, et al. Gender effects on intramuscular interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: analysis of 1406 patients. *Mult Scler.* 2011;17(3):353-60.
 24. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012;11(1):33-41.
 25. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol.* 2012;69(2):183-90.
 26. Nafissi S, Azimi A, Amini-Harandi A, Salami S, shahkarami MA, Heshmat R. Comparing efficacy and side effects of a weekly intramuscular biogeneric/biosimilar interferon beta-1a with Avonex in relapsing remitting multiple sclerosis: a double blind randomized clinical trial. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(7):986-9.
 27. Singer B, Bandari D, Cascione M, LaGanke C, Huddleston J, Bennett R, et al. Comparative injection-site pain and tolerability of subcutaneous serum-free formulation of interferon β -1a versus subcutaneous interferon β -1b: results of the randomized, multicenter, Phase IIIb REFORMS study. *BMC Neurol.* 2012;12:154.
 28. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, Group GS. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013;73(6):705-13.
 29. Benedetti MD, Massacesi L, Tramacere I, Filippini G, La Mantia L, Solari A, et al. Non-inferiority of azathioprine versus interferon beta for relapsing remitting multiple sclerosis: A multicenter randomized trial. *Neuroepidemiology.* 2012;39(3-4):218-9.
 30. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003982.
 31. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(12):1344-50.
 32. Bosca I, Pascual AM, Casanova B, Coret F, Sanz MA. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology.* 2008;71(6):457-8.
 33. Ciccone A, Beretta S, Brusaferri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD006264.
 34. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, et al. Randomized study of interferon beta-1a, low-dose azathioprine, and low-dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15(8):965-76.
 35. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD006921.
 36. Hemmer B, Stüve O, Kieseier B, Schellekens H, Hartung HP. Immune response to immunotherapy: the role of neutralising antibodies to interferon beta in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(7):403-12.
 37. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2013;73(3):327-40.
 38. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.
 39. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911-23.
 40. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmieder K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2009;72(9):806-12.
 41. Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, et al. The effect of



- anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegren Study Group. *Neurology*. 1999;53(3):466-72.
42. Dalton CM, Miszkiet KA, Barker GJ, MacManus DG, Pepple TI, Panzara M, et al. Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251(4):407-13.
 43. Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol*. 2012;259(5):898-905.
 44. Allen FL, Osei-assibey G, Arnold R, Deniz B. Indirect treatment comparison (itc) analysis of therapies that are often considered for treatment-experienced patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Value in Health*. 2012;15(4):A141.
 45. Campbell J, McQueen RB, Corboy J, Vollmer T, Nair K. New versus old: Long-term comparative effectiveness research projections for disease modifying therapies in relapse-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;78(1).
 46. Sorensen PS, Lycke J, Erälinna JP, Edland A, Wu X, Frederiksen JL, et al. Simvastatin as add-on therapy to interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):691-701.
 47. Kamm CP, El-Koussy M, Humpert S, Findling O, von Bredow F, Burren Y, et al. Atorvastatin added to interferon β for relapsing multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol*. 2012;259(11):2401-13.
 48. Bhardwaj S, Coleman CI, Sobieraj DM. Efficacy of statins in combination with interferon therapy in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(17):1494-9.
 49. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Färkkilä M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):565-71.
 50. Torkildsen O, Wergeland S, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H, et al. ω -3 fatty acid treatment in multiple sclerosis (OFAMS Study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Neurol*. 2012;69(8):1044-51.
 51. Lovera JF, Kim E, Heriza E, Fitzpatrick M, Hunziker J, Turner AP, et al. Ginkgo biloba does not improve cognitive function in MS: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*. 2012;79(12):1278-84.
 52. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401.
 53. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
 54. Zintzaras E, Doxani C, Mprotsis T, Schmid CH, Hadjigeorgiou GM. Network analysis of randomized controlled trials in multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2012;34(4):857-69.e9.
 55. Qizilbash N, Mendez I, De La Rosa RS. Risk-benefit analysis of therapy in multiple sclerosis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21:448.
 56. Tyas D, Roskell N, Zimovetz E, Rycroft C, Eckert B. Annualized relapse rate of first-line treatments for multiple sclerosis: A meta-analysis, including indirect comparisons versus fingolimod. *Neurology*. 2012;78(1).
 57. Qizilbash N, Mendez I, Sanchez-de la Rosa R. Risk-benefit analysis of therapy in multiple sclerosis. *Value in Health*. 2011;14(7):A317-A8.
 58. MB B, A M, S S, M W, H C, E D. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 1987:408-14.
 59. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1998;50(3):701-8.
 60. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001;49(3):290-7.



61. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler*. 2003;9(4):349-55.
62. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;655-61.
63. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996;39(3):285-94.
64. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. 1999:[679-86 pp.].
65. Melo A, Rodrigues B, Bar-Or A. Beta interferons in clinically isolated syndromes: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(1):8-10.
66. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezzi A, Montanari E, et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon beta-1b treatment: a multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3525-32.
67. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micaleff A, O'Brien F, Alsop J, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf*. 2003;26(11):815-27.
68. Moses H, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(9):2679-90.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, GLATIRÂMER, BETAINTERFERONAS, NATALIZUMABE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **azatioprina, glatirâmer, betainterferonas e natalizumabe**, indicados para o tratamento de **esclerose múltipla**.

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

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

- melhora dos sintomas;
- redução do número de internações hospitalares.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso da betainterferona e natalizumabe na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- há evidências de riscos ao bebê com o uso de azatioprina, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos;
- é pouco provável que o glatirâmer apresente risco para o bebê; os benefícios potenciais provavelmente sejam maiores que os riscos;
- **efeitos adversos da azatioprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- **efeitos adversos das betainterferonas:** reações no local de aplicação, sintomas de tipo gripal, distúrbios menstruais, depressão (inclusive com ideação suicida), ansiedade, cansaço, perda de peso, tonturas, insônia, sonolência, palpitações, dor no peito, aumento da pressão arterial, problemas no coração, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, falta de ar, inflamação na garganta, convulsões, dor de cabeça e alterações das enzimas do fígado;
- **efeitos adversos do glatirâmer:** dor e irritação no local da injeção, dor no peito e dores difusas, aumento dos batimentos do coração, dilatação dos vasos, ansiedade, depressão, tonturas, coceira na pele, tremores, falta de ar e suor;
- **efeitos adversos do natalizumabe:** dores de cabeça, tontura, vômitos, náuseas, alergias, arrepios, cansaço e alterações nas enzimas do fígado. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) reação adversa grave, já foi relatada, portanto, os pacientes devem ser monitorizados regularmente para que sejam detectados quaisquer sinais ou sintomas que possam sugerir LEMP, como infecções e reações de hipersensibilidade.

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

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

() Sim () Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

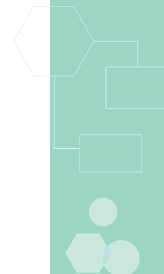
() azatioprina

() betainterferona 1a

() betainterferona 1b

() glatirâmer

() natalizumabe



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

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

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é compatível com o procedimento 0303020016 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



ESCALA DE EDSS – SISTEMAS FUNCIONAIS (SF) PARA A ESCALA EDSS

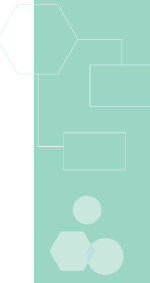
FUNÇÕES PIRAMIDAIAS:	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Incapacidade mínima	2
Discreta ou moderada paraparesia ou hemiparesia; monoparesia grave	3
Paraparesia ou hemiparesia acentuada; quadriparesia moderada; ou monoplegia	4
Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia	5
Quadriplegia	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES CEREBELARES:	
Normal	0
Sinais anormais sem incapacidade	1
Ataxia discreta em qualquer membro	2
Ataxia moderada de tronco ou de membros	3
Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia.	4
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:	
Normal	0
Somente sinais anormais	1
Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve	2
Nistagmo grave, acentuada paresia extraocular ou incapacidade moderada de outros cranianos	3
Disartria acentuada ou outra incapacidade acentuada	4
Incapacidade de deglutir ou falar	5
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES SENSITIVAS:	
Normal	0
Diminuição de sensibilidade ou estereognosia em 1-2 membros	1
Diminuição discreta de tato ou dor, ou da sensibilidade posicional e/ou diminuição moderada da vibratória ou estereognosia em 1-2 membros; ou diminuição somente da vibratória em 3-4 membros.	2
Diminuição moderada de tato ou dor, ou posicional, e/ou perda da vibratória em 1-2 membros; ou diminuição discreta de tato ou dor e/ou diminuição moderada de toda propriocepção em 3-4 membros.	3
Diminuição acentuada de tato ou dor, ou perda da propriocepção em 1-2 membros; ou diminuição moderada de tato ou dor e/ou diminuição acentuada da propriocepção em mais de 2 membros.	4
Perda da sensibilidade de -2 membros; ou moderada diminuição de tato ou dor e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça.	5
Anestesia da cabeça para baixo	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES VESICAIS:	
Normal	0

Sintomas urinários sem incontinência	1
Incontinência < ou igual uma vez por semana	2
Incontinência > ou igual uma vez por semana	3
Incontinência diária ou mais que 1 vez por dia	4
Caracterização contínua	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES INTESTINAIS:	
Normal	0
Obstipação menos que diária sem incontinência	1
Obstipação diária sem incontinência	2
Incontinência < uma vez semana	3
Incontinência > uma vez semana mas não diária	4
Sem controle de esfíncter retal	5
Grau 5 para bexiga e grau 5 para disfunção retal	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES VISUAIS:	
Normal	0
Escotoma com acuidade visual (AV) igual ou melhor que 20/30	1
Pior olho com escotoma e AV de 20/30 a 20/59	2
Pior olho com grande escotoma, ou diminuição moderada dos campos, mas com AV de 20/60 a 20/99	3
Pior olho com diminuição acentuada dos campos a AV de 20/100 a 20/200; ou grau 3 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	4
Pior olho com AV menor que 20/200; ou grau 4 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	5
Grau 5 com AV do melhor olho igual ou menor que 20/60	6
Desconhecido	(*)
FUNÇÕES MENTAIS	
Normal	0
Alteração apenas do humor	1
Diminuição discreta da mentação	2
Diminuição normal da mentação	3
Diminuição acentuada da mentação (moderada síndrome cerebelar crônica)	4
Demência ou grave síndrome cerebral crônica	5
Desconhecido	(*)
OUTRAS FUNÇÕES:	
Nenhuma	0
Qualquer outro achado devido à EM	1
Desconhecido	(*)

A soma dos escores é expressa como (*), quando a informação é desconhecida e, portanto, não soma valor.

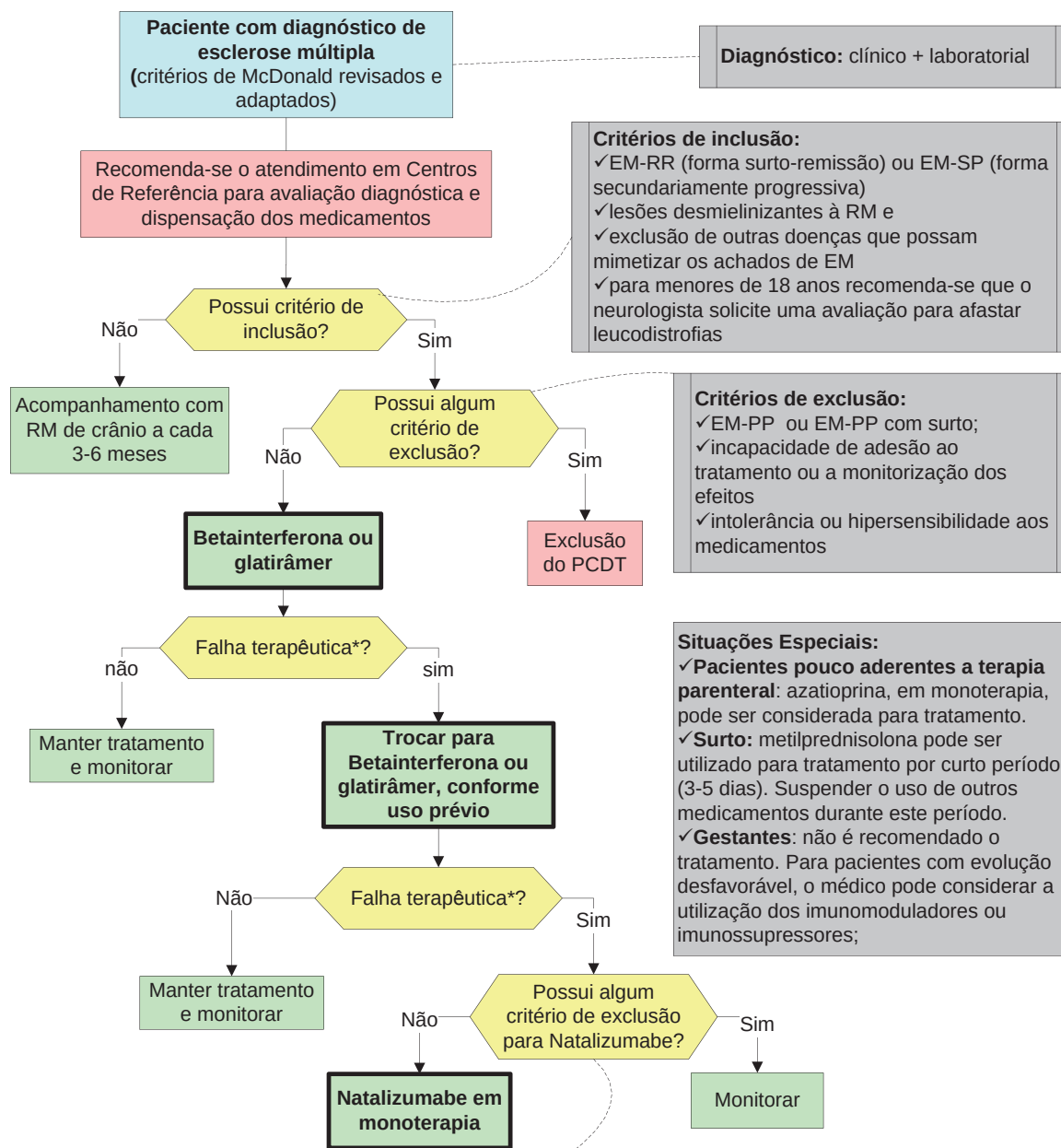
INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	EDSS
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1,5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2,0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2,5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3,0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1).	3,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)	4,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)	4,5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4).	5,0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias. (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)	5,5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas,muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)	6,0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso. (combinações de SF com mais de 2 com grau 3).	6,5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda. (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).	7,0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7,5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8,0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8,5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria.(combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir. (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9,5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte conseqüente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	10

Fonte: Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA. Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia. Porto Alegre. Artmed, 2008. Capítulo "Escala em Neurologia".



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

ESCLEROSE MÚLTIPLA



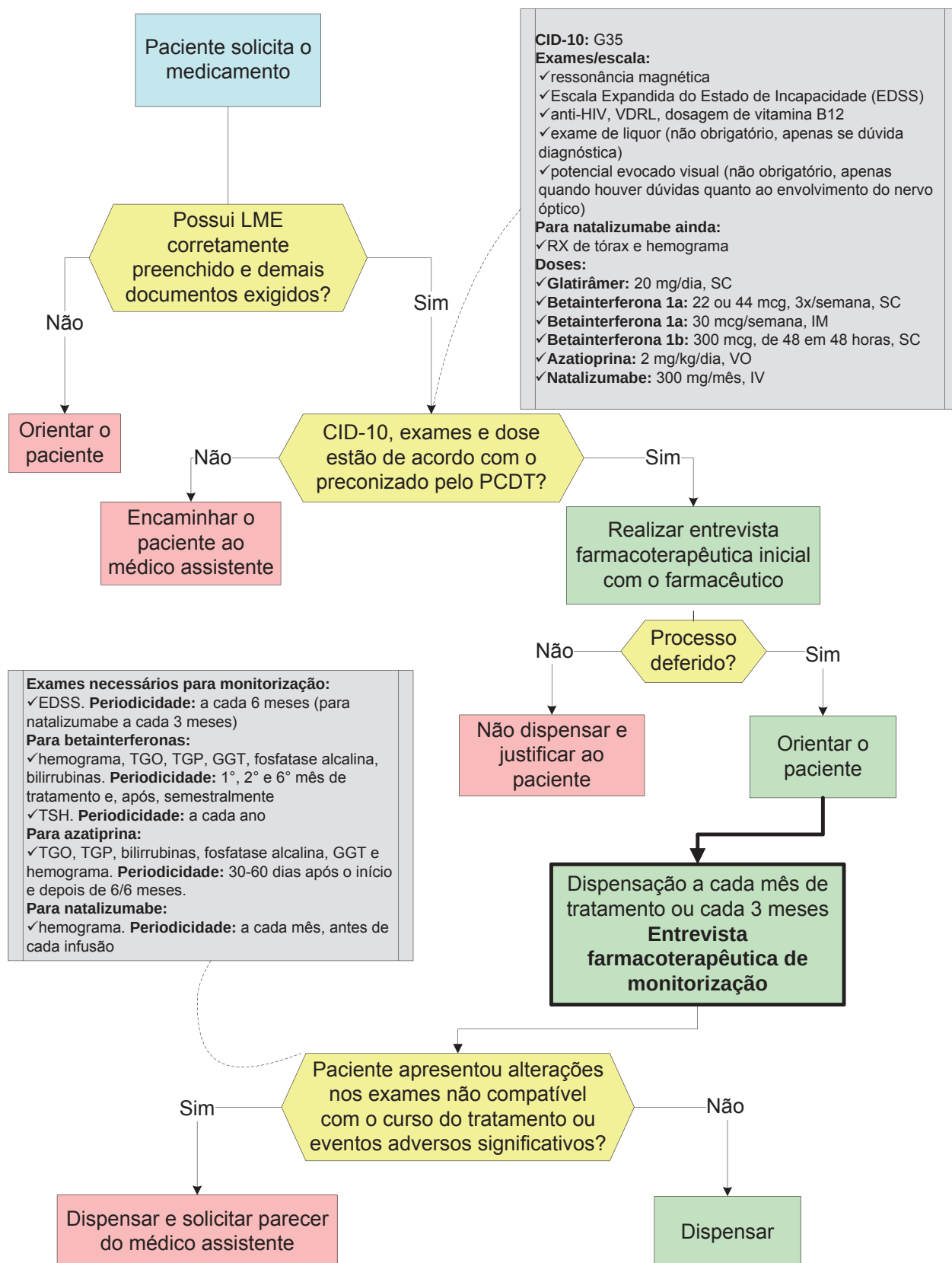
Critérios de Exclusão para Natalizumabe:

- ✓ apresentar idade inferior a 18 anos
- ✓ ter recebido imunomodulador nos últimos 45 dias ou azatioprina nos últimos 90 dias
- ✓ ter recebido diagnóstico de micose sistêmica nos últimos 6 meses; herpes grave nos últimos 3 meses
- ✓ infecção; pelo HIV; qualquer infecção oportunística nos últimos 3 meses
- ✓ apresentar infecção atual ativa
- ✓ apresentar neutropenia (< 1.500 neutrófilos / mm^3) ou linfopenia (< 1.000 linfócitos / mm^3)
- ✓ apresentar RX torax suspeito de tuberculose sem liberação de pneumologista ou infectologista

* Falha terapêutica:

- ✓ 2 ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivos à pulsoterapia) ou
- ✓ evolução do EDSS em 1 ponto, ou
- ✓ progressão significativa de lesões em atividade da doença.

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AZATIOPRINA, METILPREDNISOLONA, GLATIRÂMER, BETAINTERFERONAS E NATALIZUMABE ESCLEROSE MÚLTIPLA



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

ESCLEROSE MÚLTIPLA

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a forma de evolução da doença?

☐ Remitente-recorrente (EM-RR)

☐ Primariamente progressiva (EM-PP) → sem indicação de tratamento medicamentoso

☐ Primariamente progressiva com surto (EM-PP com surto) → sem indicação de tratamento medicamentoso

☐ Secundariamente progressiva (EM-SP)

2.2 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.3 Quais os medicamentos já utilizados para a esclerose múltipla*?

*O tratamento inicial deve ser feito com glatirâmer ou betainterferonas (1a ou 1b).

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

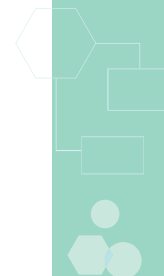
2.5 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais

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

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Para betainterferonas e azatioprina

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	6º mês	12º mês
Data prevista					
Data					
Plaquetas					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Neutrófilos					
TGO					
TGP					
GGT					
Fosfatase alcalina					
Bilirrubinas					
TSH*		XXXXXXXX	XXXXXXXX	XXXXXXXX	

* Somente para monitorização do uso das betainterferonas.

3.1 Houve alterações dos valores de TGO/AST, TGP/ALT, GGT e fosfatase alcalina?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente. Definir a gravidade:

grau 1 (1-2,5 vezes acima do limite superior da normalidade)

grau 2 (2,5-5 vezes acima do limite superior da normalidade) → interromper a betainterferona, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem menos de 2,5 vezes acima do limite superior

grau 3 (5-20 vezes acima do limite superior da normalidade) → interromper a betainterferona, reiniciando seu uso quando as enzimas hepáticas estiverem < 2,5 vezes acima do limite superior; se “forma recorrente”, suspender a betainterferona definitivamente

grau 4 (mais de 20 vezes acima do limite superior da normalidade) ou icterícia → suspender a betainterferona definitivamente

3.2 Houve alterações dos valores de bilirrubinas?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente. Definir a gravidade:

grau 1 (1-1,5 vezes acima do limite superior)

grau 2 (1,5-3 vezes acima do limite superior)

grau 3 (3-10 vezes acima do limite superior)

grau 4 (mais de 10 vezes acima do limite superior)

3.3 Houve alterações do hemograma (hemoglobina < 10 g/dL; leucócitos < de 3.000/mm³; neutrófilos < 1.500/mm³; linfócitos < 1.000/mm³; plaquetas < 75.000/mm³)

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (critério de redução de dose pela metade ou suspensão de tratamento)



Para natalizumabe

Exames	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							

Exames	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						

3.4 Apresentou alterações significativas no hemograma?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente. Solicitar novo hemograma a cada 15-30 dias até a melhora das contagens. Se não houver melhora, o medicamento não deve ser utilizado até que haja normalização das contagens.

3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos Adversos - Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.6

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

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**ESCLEROSE MÚLTIPLA****☐ AZATIOPRINA ☐ GLATIRÂMER ☐ BETAINTERFERONAS ☐ NATALIZUMABE**

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença na qual o sistema de defesa do próprio organismo destrói a camada de gordura que envolve os neurônios, levando a vários sinais e sintomas, tais como problemas na visão, coordenação, equilíbrio e força. Evolui lentamente ao longo dos anos, podendo se manifestar por crises de perda de visão e de fraqueza muscular.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos não curam a doença, porém diminuem a frequência e a gravidade das crises, podendo aliviar os sintomas por longos períodos.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Azatioprina: guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento embalagem original.
- Glatirâmer, betainterferonas e natalizumabe: guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO**Azatioprina:**

- Tome os comprimidos sem mastigar com ajuda de um líquido, de preferência durante as refeições. Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

Glatirâmer e betainterferonas:

- Betainterferonas: deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular (dependendo da apresentação). Em caso de dúvida, consulte o médico ou o farmacêutico.
- Glatirâmer: deverá ser administrado por injeção subcutânea.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento com o seu médico ou profissional de enfermagem, bem como a forma de preparo do mesmo; Não preparar ou injetar o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

Natalizumabe:

- O medicamento deve ser aplicado por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional de enfermagem.



5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos

9 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Observe com cuidado o medicamento que você recebeu na farmácia. De acordo com o medicamento pode haver diferenças na quantidade e a via que deve ser utilizada. Em caso de dúvida, procure orientações com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).
- Não se sabe ao certo os riscos do uso da betainterferona e natalizumabe na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- Há evidências de riscos ao bebê com o uso de azatioprina e metilprednisolona, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

PARA GLATIRÂMER, BETAINTERFERONAS E NATALIZUMABE:

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

ESCLEROSE SISTÊMICA

Portaria SAS/MS nº 99, de 7 de fevereiro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada revisão da literatura até 23/10/2011 nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Scleroderma, Systemic/therapy”[Mesh] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])), foram obtidos 323 estudos. Quando analisados individualmente, a maioria foi excluída por referir-se a outras condições clínicas, apresentar desfechos intermediários sem relevância clínica ao presente Protocolo ou estudar medicamentos sem registro no país.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos “systemic sclerosis”/exp AND “therapy”/exp AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled Trial]/lim OR [systematic review]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim, resultaram 136 estudos, todos já localizados em outras bases consultadas.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se a expressão systemic sclerosis, foram localizadas 4 revisões sistemáticas relacionadas ao tema, já localizadas em outras bases consultadas.

Foram incluídos uma diretriz internacional de tratamento, capítulos de livro-texto, capítulo do UpToDate, versão 19.2, e artigos não indexados considerados relevantes pelos autores.

No total, 48 estudos foram considerados relevantes.

2 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença difusa do tecido conjuntivo (DDTC) caracterizada por graus variáveis de fibrose cutânea e visceral, presença de autoanticorpos no soro dos pacientes e vasculopatia de pequenos vasos (1). Inexistem dados nacionais sobre a prevalência de ES. Nos Estados Unidos, ela foi estimada entre 19-75/100.000 habitantes (2). É de 3-14 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Ocorre em todas as faixas etárias, mas o pico de incidência se verifica na vida adulta dos 35 aos 54 anos (3). O dano cutâneo é caracterizado por espessamento, endurecimento e aderência aos planos profundos da pele. O acometimento visceral, que ocorre em graus variáveis, afeta predominantemente os pulmões, o trato gastrointestinal (TGI), o coração e, eventualmente, os rins. ES apresenta alta morbidade com um risco até 7 vezes maior de mortalidade em comparação com a da população geral (4).

Pacientes com a forma difusa cutânea da doença apresentam espessamento da pele no tronco e nas extremidades; na forma limitada cutânea, o espessamento está restrito às extremidades (principalmente nos quírodáctilos) ou à face. A forma difusa cutânea tem sido tradicionalmente associada a evolução agressiva, maior prevalência de fibrose pulmonar, acometimento precoce de órgãos internos e presença do anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70) no soro. A forma limitada cutânea, geralmente de evolução mais lenta e com acometimento cutâneo predominantemente distal, pode se apresentar na forma CREST (calcinoses, fenômeno de Raynaud, doença esofágica, esclerodactilia e telangiectasias), frequentemente associada a hipertensão de artéria pulmonar e anticorpo anticentrômero no soro (5). A forma limitada cutânea tem melhor prognóstico e maior tempo de sobrevida (6).

A vasculopatia da ES é caracterizada clinicamente pelo fenômeno de Raynaud (FR) e por eventos isquêmicos verificados nas extremidades (cicatrizes punctiformes, reabsorção de extremidades ósseas e

Consultores: Claiton Viegas Brenol, Ricardo Machado Xavier, Luiz Roberto de Fraga Brusch, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Mileine Mosca e Luciana Costa Xavier

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

amputações digitais). FR é a manifestação clínica de episódios de vasoconstrição (de duração variável) das artérias musculares e arteríolas digitais. O diagnóstico é feito geralmente pela história ou observação de crises de palidez seguidas por cianose das extremidades, acompanhadas ou não por eritema (representando vasodilatação compensatória). As crises costumam ser desencadeadas por frio ou estresse emocional (7).

A doença pulmonar (fibrose intersticial ou doença vascular) é atualmente a maior causa de mortalidade por ES (8). Provas de função pulmonar podem detectar precocemente reduções significativas de volumes pulmonares ou capacidade difusional, mesmo na ausência de manifestações clínicas ou alterações em outros exames.

A doença pulmonar intersticial (alveolite fibrosante) apresenta-se predominantemente com padrão restritivo e redução da capacidade difusional em provas de função pulmonar. À tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), observam-se graus variáveis de faveolamento, infiltrado em vidro fosco, linhas septais espessadas, bandas parenquimatosas, linhas subpleurais, micronódulos e espessamento pleural (9). Pacientes com doença grave apresentam importante redução de volumes pulmonares, extensas áreas de faveolamento, bandas parenquimatosas, desorganização estrutural e bronquiectasias de tração (10). A determinação da atividade da alveolite fibrosante se reveste atualmente de grande importância clínica, diante da observação de que pacientes com doença pulmonar ativa apresentam deterioração progressiva do quadro pulmonar, mas podem ter resposta favorável ao tratamento imunossupressor (11-13). A observação de alveolite fibrosante ativa em biópsias pulmonares está associada à presença de opacidades em vidro fosco na TCAR (14) e a aumento no percentual de granulócitos e linfócitos no lavado bronquioloalveolar (LBA) (15). Alterações patológicas na capilaroscopia periungueal (CPU) se correlacionam com a atividade da doença pulmonar em pacientes com ES, particularmente nos com curta duração de doença (16).

A doença pulmonar vascular é caracterizada por disfunção endotelial e fibrose da camada íntima de artérias de pequeno e médio calibres. O quadro é sugerido pela redução isolada ou desproporcional da capacidade difusional com relação aos volumes pulmonares. A redução grave da capacidade de difusão pulmonar (abaixo de 55%) sugere fortemente a presença de hipertensão arterial pulmonar (17), representando a forma mais grave de envolvimento vascular pulmonar e tendo prognóstico pouco favorável (18).

O trato gastrointestinal (TGI) pode ser afetado em quase toda a sua extensão, sendo mais frequentes os sintomas de disfunção do esôfago. É muito comum a queixa de pirose e de outros sintomas de refluxo gastroesofágico. No intestino delgado, a redução da motilidade pode ser assintomática, mas é capaz de causar síndromes de má absorção (associadas à proliferação bacteriana), alternância de diarreia e constipação e até a quadros pseudo-obstrutivos (19).

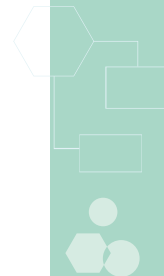
Embora alterações histopatológicas renais estejam na maioria das vezes presentes, a manifestação clínica relevante é a crise renal esclerodérmica, caracterizada por hipertensão acelerada ou perda de função renal rapidamente progressiva, acometendo até 20% dos pacientes com a forma difusa de ES. As alterações laboratoriais encontradas são elevação da creatinina sérica, proteinúria, hematúria microscópica e, eventualmente, anemia e trombocitopenia secundárias a processo microangiopático nos vasos renais. De ocorrência rara, aparecendo geralmente nos primeiros 4 ou 5 anos de doença, está praticamente restrita a pacientes com a forma difusa da doença. Foi no passado a maior causa de mortalidade por ES. Atualmente, o prognóstico desse quadro melhorou muito com a introdução dos inibidores da enzima conversora da angiotensina no tratamento (20).

O acometimento cardíaco geralmente é pouco sintomático. O eletrocardiograma frequentemente mostra distúrbios de condução (geralmente assintomáticos). A presença de sintomas de doença cardíaca (dispneia, dor torácica) e taquiarritmias ventriculares e supraventriculares correlacionam-se com mau prognóstico (21).

A identificação de fatores de risco, de complicações e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- M34.0 Esclerose sistêmica progressiva
- M34.1 Síndrome CREST
- M34.8 Outras formas de esclerose sistêmica



4 DIAGNÓSTICO

A orientação diagnóstica para a doença estabelecida é baseada nos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology – ACR) (22), que classifica o paciente de ES na presença do critério maior ou pelo menos dois dos critérios menores:

- critério maior: fibrose simétrica da pele proximal às metacarpofalangianas ou metatarsofalangianas;
- critérios menores: 2 ou mais das seguintes manifestações: esclerodactilia, úlceras ou microcicatrices ou perda de substância das polpas digitais, fibrose pulmonar bilateral.

Embora apresentem altas sensibilidade e especificidade diagnósticas, tais critérios não detectam adequadamente pacientes com doença inicial. Neste sentido, LeRoy e Medsger propuseram os seguintes critérios para o diagnóstico de formas iniciais de ES:

- evidência objetiva (observada pelo médico) de fenômeno de Raynaud mais padrão SD (scleroderma) à capilaroscopia periungueal (CPU) ou autoanticorpos específicos para ES (anticentrômero, antitopoisomerase I, antifibrilarina, anti-PM-Scl, ou anti-RNA polimerase I ou III); ou
- evidência subjetiva (à anamnese) de fenômeno de Raynaud mais padrão SD à CPU e autoanticorpos específicos para ES.

Atualmente, grupos internacionais estão desenvolvendo critérios de classificação diagnóstica de ES inicial com a inclusão de exames laboratoriais e de imagem, porém ainda sem validação na prática clínica (23).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento todos os pacientes que preencham os critérios diagnósticos, de acordo com a evolução da ES (doença inicial ou estabelecida).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo todos os pacientes que estejam em uso de:

- ciclofosfamida: imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação;
- azatioprina: imunossupressão (AIDS, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, neoplasia maligna em atividade;
- metotrexato: gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose;
- sildenafil: nitratos (risco de hipotensão refratária);
- nifedipino: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, hipotensão, lactação;

Serão também excluídos todos os pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade ao uso dos medicamentos preconizados.

7 CASOS ESPECIAIS

Os pacientes com ES juvenil, até 16 anos, apesar de possuírem os mesmos critérios diagnósticos do adulto, devem ser encaminhados para serviço especializado em Reumatologia, preferencialmente em centro de referência.

8 TRATAMENTO

A baixa prevalência e o curso clínico variável da ES dificultam a condução de ensaios clínicos, e, consequentemente, o estabelecimento de uma terapêutica padronizada. Além do mais, o tratamento de cada paciente depende das características do acometimento multissistêmico, bem como da presença de doença ativa e reversível (inflamação ou vasoconstrição) ou de dano irreversível (fibrose ou necrose isquêmica) (23).



8.1 MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

Metotrexato (MTX) mostrou benefício no tratamento da fibrose cutânea em pacientes com ES inicial em 2 ensaios clínicos randomizados (ECR). O primeiro incluiu 29 portadores de ES difusa e de ES limitada iniciais com duração média do acometimento cutâneo de 3,2 anos. O seguimento foi de 24 semanas com período de observação aberta de mais 24 semanas. Foi verificada uma tendência de melhora nos escores de pele no grupo MTX em comparação com o placebo, porém sem diferença estatística ($p = 0,06$) (24). O segundo estudo randomizou 71 pacientes com ES difusa inicial para 12 meses de tratamento com MTX ou placebo. Os desfechos primários foram escores de pele e avaliação global do médico. Em análise por intenção de tratar, houve uma diferença estatisticamente significativa em favor de MTX. Dos 36 pacientes alocados para o grupo placebo, 11 descontinuaram o estudo por ineficácia, enquanto 12 dos 35 pacientes do grupo MTX interromperam o tratamento pelo mesmo motivo (25).

A ciclofosfamida também demonstrou melhora em parâmetros cutâneos (diminuição do grau e extensão do comprometimento da pele) em ECR, porém outros fármacos, como micofenolato de mofetila, azatioprina e ciclosporina, não foram adequadamente avaliados para este desfecho (20).

A penicilamina é um agente antifibrótico que foi amplamente utilizado no tratamento das manifestações cutâneas da ES. Sua indicação era baseada em análises retrospectivas e estudos não controlados (26, 27). Contudo, sua eficácia foi questionada. Em um estudo multicêntrico randomizado duplo-cego, 134 pacientes com ES inicial (forma difusa) foram alocados para receber altas doses de penicilamina (750-1.000 mg/dia) ou dose baixa (125 mg em dias alternados) por 2 anos (28). Não foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento com relação aos escores de pele nem a incidência de crise renal e mortalidade. Além do mais, houve alto percentual de efeitos adversos no grupo que recebeu altas doses do fármaco. Conforme os resultados, penicilamina pode ser mantida em dose baixa (125 mg em dias alternados) nos pacientes em uso corrente que estejam com doença estável. Inexistem dados para indicar início de tratamento nos demais pacientes.

8.2 MANIFESTAÇÕES VASCULARES

O acometimento vascular, caracterizado por vasoconstrição ou vasculopatia obliterante, pode contribuir para o desenvolvimento de fenômeno de Raynaud (FR), úlceras digitais isquêmicas (UD), crise renal esclerodérmica (CRE) e hipertensão arterial pulmonar (HAP) (29). O FR pode ser controlado com medidas não farmacológicas. Alguns fatores precipitantes devem ser evitados, como exposição ao frio, estresse emocional, tabagismo, uso de cafeína, descongestionantes simpaticomiméticos e betabloqueadores (30).

Bloqueadores do canal de cálcio são a primeira linha no tratamento do FR. Uma meta-análise que incluiu 8 ECR com 109 doentes de ES verificou diminuição das frequência e gravidade de ataques isquêmicos com o uso destes agentes. Nifedipino obteve os melhores resultados. A análise em separado de 5 ECR com nifedipino na dose de 10-20 mg, 3 vezes /dia, demonstrou redução de 10,2 no grupo ataques isquêmicos (IC 95% 0,3-20,1) num período de 2 semanas em comparação com o grupo placebo. Houve uma melhora de 35% ou mais na gravidade do grupo ataques isquêmicos com bloqueadores do canal de cálcio em comparação ao grupo placebo (31).

Outra meta-análise com 332 pacientes com ES, que incluiu resultados de 5 ECR com iloprostá intravenoso, 1 ECR com iloprostá oral e 1 ECR com cisaprostá, concluiu que iloprostá é efetivo na diminuição das frequência e gravidade do FR. A dose de 0,5-3 ng/kg por minuto por 3-5 dias consecutivos diminuiu significativamente a frequência e a gravidade do FR no grupo ataques isquêmicos em comparação com o grupo placebo (diferença ponderada das médias 17,5; IC95% 15,7-19,2; e 0,7; IC95% 0,3 -1,1, respectivamente) (32). Nifedipino e iloprostá foram comparados em 2 ECR com resultados marginalmente favoráveis para o análogo da prostaciclina na melhora dos sintomas relacionados ao FR. A magnitude do benefício clínico do uso de iloprostá com relação a nifedipino necessita ser avaliada em ECR com maior número de pacientes (33, 34). Quanto ao tratamento de úlceras digitais isquêmicas, o iloprostá (0,5-2 ng/kg por minuto por 3-5 dias consecutivos) também tem benefício documentado em 2 ECR (35, 36). Em ECR que incluiu 131 pacientes com FR secundário à ES, dos quais 73 tinham úlceras digitais (UD) ativas, o grupo que fez uso de iloprostá apresentou 15% a mais de indivíduos com cicatrização de ao menos 50% das lesões digitais em comparação com o grupo placebo (36).

O alprostadil, mais comumente conhecido como prostaglandina E1, tem sido apontado como alternativa de menor custo na prática clínica, porém dados da literatura que embasem seu emprego em ES são escassos. Em

ECR com pequeno número de pacientes, alprostadil foi tão eficaz quanto iloprostá no tratamento do FR grave (mais de 3 ataques por dia ou presença de úlceras digitais) em portadores de doenças difusas do tecido conjuntivo (21 dos 18 pacientes incluídos no estudo tinham ES) (37). Assim como o iloprostá, o alprostadil não é recomendado neste Protocolo.

Outra opção é bosentana, que foi avaliada em 2 ECRs em pacientes com ES. Nos estudos RAPIDs-1 e RAPIDs-2, a bosentana não foi eficaz na cicatrização de UD, porém demonstrou eficácia na prevenção de novas UD, principalmente em pacientes com múltiplas lesões.(20) No RAPIDs-1, o grupo que usou bosentana apresentou redução de 48% no número cumulativo de novas UD em 16 semanas (1,4 versus 2,7 novas úlceras; $p = 0,0083$) em comparação com o grupo placebo, porém não houve diferença estatisticamente significativa no número de pacientes que apresentaram novas UD (38). No estudo RAPIDs-2, houve diminuição de 30% no surgimento de novas UD ($p = 0,04$), correspondendo a um efeito médio em relação ao grupo placebo com diminuição de apenas 0,8 úlcera em 6 meses, não havendo impacto na melhora da dor e incapacitação física (39). Deste modo, este Protocolo não recomenda o uso de bosentana para cicatrização de úlceras digitais na ES.

A sildenafil está indicada para o tratamento de FR e de fenômenos isquêmicos graves em extremidades em pacientes com esclerose sistêmica que não responderam ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio. A evidência mais forte em favor de seu uso vem de um ECR cruzado duplo-cego que testou o medicamento em 18 pacientes com FR refratário a pelo menos 2 agentes vasodilatadores (40). Catorze dos 18 pacientes tinham ES, e 2, doença mista do tecido conjuntivo. Os pacientes foram randomizados para receber sildenafil (50 mg, de 12/12 horas) por 4 semanas seguido (após 1 semana de intervalo – período de wash-out) por placebo por 4 semanas ou a sequência inversa de tratamentos. Nos 16 pacientes com doença reumática, a frequência de crises foi reduzida significativamente (35 ± 14 versus 52 ± 18 crises, $p = 0,006$), a duração cumulativa das crises foi menor (581 ± 133 versus 1046 ± 245 minutos, $p = 0,004$) e o escore de gravidade do FR foi menor ($2,2 \pm 0,4$ versus $3,0 \pm 0,5$, $p = 0,039$). Seis dos pacientes com doença reumática tinham UD ativas, e em todos eles houve cicatrização total ou parcial das mesmas enquanto estavam em uso de sildenafil. As úlceras reapareceram ou pioraram após a suspensão do medicamento em todos os casos. Durante o tratamento com placebo, nenhuma úlcera apresentou processo de cicatrização (teste de McNemar: $p = 0,041$, na comparação de cicatrização de úlceras de tratamento ativo vs. placebo). Considerando-se desfechos secundários, houve aumento de mais de 4 vezes no fluxo sanguíneo capilar dos dígitos medido por meio de laser doppler em momentos livres de crises de FR. Esse achado indica que a melhora na perfusão periférica associada a sildenafil não se deve somente à redução da gravidade do fenômeno de Raynaud. Os efeitos adversos do medicamento foram leves. Em outro ensaio clínico não controlado, 19 pacientes com UD refratárias a tratamento prévios receberam sildenafil (máxima dose tolerada, até 150 mg/dia) por até 6 meses (41). O número total de UD reduziu-se de 49 para 17, e 7 pacientes estavam livres delas ao final do período. O número mínimo de úlceras foi atingido em torno dos 3 meses de tratamento na maioria dos pacientes. Os escores de gravidade do FR e dor tiveram melhoras significativas. Desta forma, protocola-se o uso de sildenafil em pacientes com ES que apresentem UD como manifestação vascular, refratárias ao tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.

8.3 MANIFESTAÇÕES PULMONARES

A ciclofosfamida (CF) é o medicamento de escolha no tratamento da pneumopatia intersticial da ES. A recomendação é baseada em 2 ECR. Em ECR multicêntrico com duração de 12 meses, foram avaliados 158 pacientes em uso de ciclofosfamida 1-2 mg/kg/dia, por via oral, ou placebo. Houve melhora estatisticamente significativa nos testes de função pulmonar, escores de avaliação de dispneia e qualidade de vida ao final do primeiro ano. Embora não tenha sido observada melhora na difusão de monóxido de carbono, o grupo CF apresentou melhora na capacidade vital forçada e capacidade pulmonar total de 2,5% (0,3% a 4,8%) e 4,1% (0,5% a 7,7%), respectivamente ($p < 0,03$ para ambos) com relação ao grupo placebo (42). Os benefícios do uso de CF podem persistir por vários meses após o término do tratamento, mas tendem a desaparecer após 2 anos (43, 44).

Outro ECR incluiu 45 pacientes com pneumonite intersticial ativa secundária a ES tratados com



CF endovenosa na dose de 600 mg/m²/mês ou placebo por 6 meses com uso de azatioprina por mais 12 meses como medicamento de manutenção nos dois grupos. Esse estudo não demonstrou melhora estatisticamente significativa nos desfechos primários e secundários no grupo do tratamento ativo em comparação com o grupo placebo, sendo observada apenas tendência de melhora da capacidade vital forçada de 4,2% nos que utilizaram CF em comparação com o grupo controle ($p = 0,08$) (45). Devido à falta de alternativas farmacológicas, a azatioprina é o imunossupressor mais utilizado no tratamento de manutenção da pneumonite intersticial na ES, após o uso da CF, embora ECR sejam necessários para avaliar sua eficácia.

8.4 MANIFESTAÇÕES RENAIS

Para o tratamento da crise renal esclerodérmica (CRE), inibidores da enzima conversora da angiotensina são os medicamentos com melhores resultados em estudos observacionais, sendo captopril o agente mais frequentemente utilizado (46-48). Pacientes devem ter seus níveis de pressão arterial prévios recuperados dentro de 72 horas. Quando inevitável, a dose e o tempo de uso de glicocorticoides devem ser os menores possíveis em pacientes com ES, tendo em vista que a corticoterapia pode ser um fator de risco para o surgimento da CRE (20).

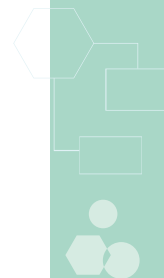
Além das medidas farmacológicas citadas, outros medicamentos vêm sendo utilizados no tratamento da ES. Os bloqueadores da bomba de prótons, como o omeprazol, são empregados na prevenção de complicações do refluxo gastroesofágico, bastante prevalente em pacientes com ES. Medicamentos pró-cinéticos, como a metoclopramida, podem melhorar sintomas relacionados aos distúrbios de motilidade gastrointestinais. Outro achado frequente são síndromes de má absorção, determinadas por crescimento acelerado da flora bacteriana intestinal. Esta complicação pode ser tratada com cursos de antibioticoterapia em rodízio (20). A conduta na HAP deve considerar protocolo específico do Ministério da Saúde.

8.5 FÁRMACOS

- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg ; frasco-ampola de 1.000 mg e 200 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; solução injetável de 50 mg/2 mL
- Sildenafil: comprimidos de 25 e 50 mg
- Captopril: comprimidos de 25 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Penicilamina: cápsulas de 250 mg
- Nifedipino: comprimidos de 10 mg
- Metoclopramida: comprimidos de 10 mg
- Omeprazol: cápsulas de 10 e 20 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg

8.6 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Ciclofosfamida:** 1-2 mg/kg/dia, por via oral, ou 300-800 mg/m² por via intravenosa a cada 4 semanas.
- **Metotrexato:** dose inicial de 15 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada até 25 mg/semana.
- **Sildenafil:** 50 mg, 2-3 vezes ao dia, por via oral.
- **Captopril:** para pacientes hipertensos com crise renal esclerodérmica (CRE), sem evidência de envolvimento do sistema nervoso central, dose de 6,25-12,5 mg, por via oral; pode-se aumentar a dose de 12,5-25 mg, em intervalos de 4-8 horas até que a pressão arterial esteja normalizada. A dose máxima é de 300-450 mg/dia. Nos pacientes em CRE normotensos, a dose inicial é de 6,25 mg e, conforme a tolerância, aumentando para 12,5 mg na segunda dose (aumentos adicionais devem ser feitos com cuidado para evitar a indução de hipotensão).
- **Nifedipino:** dose de 10-20 mg, 3 vezes/dia, por via oral, conforme a resposta terapêutica.
- **Penicilamina:** 125 mg/dia, por via oral, em dias alternados.
- **Azatioprina:** dose inicial de 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia.
- **Metoclopramida:** 1 comprimido, 3 vezes/dia, 10 minutos antes das refeições.
- **Omeprazol:** 20 mg, 1 vez/dia antes do café da manhã.
- **Prednisona:** dose inicial 0,125 mg/kg/dia, podendo chegar a 1 mg/kg/dia, conforme a manifestação da doença.



8.7 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- Ciclofosfamida: administrar por 6 meses e repetir o tratamento conforme a evolução clínica.
- Metotrexato: não existe um período estabelecido para a duração do tratamento.
- Sildenafil: manter o tratamento até cicatrização de úlceras digitais (UDs).
- Captopril: manter o tratamento até resolução da crise renal esclerodérmica (CRE). Inexistem evidências consistentes de que a manutenção de inibidores da enzima conversora da angiotensina previna a incidência de CRE.(29)
- Nifedipino: manter o tratamento até melhora do FR e manter conforme a gravidade das crises de isquemia nas extremidades.
- Penicilamina: manter o tratamento enquanto houver benefício.
- Azatioprina: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento. Após atingir a remissão clínica, as doses dos medicamentos podem ser reduzidas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença.
- Metoclopramida: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento.
- Omeprazol: inexistente um período estabelecido para a duração do tratamento.

8.8 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Ciclofosfamida: redução da progressão da fibrose pulmonar e cutânea;
- Metotrexato: melhora clínica do espessamento da pele;
- Sildenafil: melhora do FR e cicatrização e diminuição do número de úlceras digitais isquêmicas;
- Captopril: normalização da pressão arterial e da função renal;
- Nifedipino: diminuição da frequência e gravidade de ataques isquêmicos relacionados ao FR;
- Penicilamina: melhora das manifestações cutâneas da ES inicial (difusa) quando a doença se encontrar estável;
- Azatioprina: redução da progressão da fibrose pulmonar;
- Metoclopramida: melhora da motilidade esofágica e da plenitude gástrica;
- Omeprazol: melhora de refluxo gastroesofágico.

9 MONITORIZAÇÃO

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas médicas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização da toxicidade dos medicamentos.

Ciclofosfamida

Devem ser solicitados hemograma com contagem de plaquetas, dosagem de beta-hCG e exame comum de urina com microscopia 14 dias após cada infusão até a estabilização da dose (para identificar hematúria relacionada à cistite hemorrágica) e, após, conforme a necessidade. Além da imunossupressão com consequente aumento dos riscos de infecções e de neoplasias, infertilidade, toxicidade hematológica e cistite hemorrágica são outros eventos adversos potenciais. Para prevenir esta última, recomenda-se a administração de Mesna por via intravenosa ou oral (1 mg para cada mg de ciclofosfamida) dividida em três vezes: 30 minutos antes da infusão, 30 minutos após a infusão e 4 horas após o término da infusão. Sugere-se administração de soro fisiológico a 0,9% na dose de 1.000 mL, por via intravenosa, 1 hora antes da infusão, bem como uso de diuréticos, para estimular diurese. Hidratação oral vigorosa deve ser estimulada ao longo do tratamento com ciclofosfamida. Podem-se utilizar antieméticos antes das infusões para evitar náuseas e vômitos.

Metotrexato

Devem ser solicitadas provas de função hepática (AST/TGO e ALT/TGP), hemograma, contagem de plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento, mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, a cada 2-3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação dos níveis de transaminases de 2 vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas e então reavaliado com nova aferição de enzimas hepáticas. MTX pode ser



reiniciado após a normalização dos níveis das enzimas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento. Diminuição da contagem de leucócitos (menos de $1.500/\text{mm}^3$) ou de plaquetas (menos de $50.000/\text{mm}^3$) necessita redução da dose do medicamento. Também deve-se diminuir a dose se surgirem úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispneia devem ser avaliadas com radiografia de tórax e testes de função pulmonar devido ao potencial risco de pneumonite, devendo assim ser usado com cautela em pacientes pneumopatas. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose de MTX ou incremento da dose semanal de ácido fólico, podendo ser utilizado antiemético ou ingerido o medicamento junto às refeições para tentar diminuir tais sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprima. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) pode minimizar os efeitos adversos. É contraindicado o uso de MTX em pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, supressão da medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção.

Sildenafil

Devem ser monitorizados os efeitos adversos, sendo os mais frequentes (acima de 10%) cefaleia, vasodilatação com rubor facial e dispepsia e menos frequentes (até 10%) epistaxe, tonturas, congestão nasal, raros distúrbios visuais (49).

Penicilamina

Devem ser solicitados hemograma completo e exame qualitativo de urina no início do tratamento, os quais devem ser repetidos após as 2 primeiras semanas de tratamento e mensalmente. Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, hematúria ou proteinúria de 2 cruzes ou mais indicam suspensão do tratamento e reavaliação em centro de referência. O surgimento de rash cutâneo deve ser tratado com suspensão do medicamento, podendo também ser utilizado hidrocortisona a 1% tópica ou anti-histamínico. Nos casos de estomatite ou úlcera orais com acometimento leve a moderado, deve-se reduzir a dose do medicamento. Nos casos graves, deve-se suspender o tratamento. Diminuição do paladar ou gosto metálico são comuns nas primeiras semanas e não motivam a suspensão do tratamento. Na maioria dos casos normalizam com a evolução do tratamento. Náuseas necessitam de redução da dose ou suspensão do tratamento.

Azatioprina

Devem ser solicitados hemograma, contagem de plaquetas e dosagem de transaminases hepáticas (fosfatase alcalina, ALT/TGP e AST/TGO) quinzenalmente nos primeiros 3 meses e, após, mensalmente ou se houver mudança nas doses. O medicamento deve ser suspenso ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (menos de $4.000/\text{mm}^3$) ou plaquetopenia (menos de $100.000/\text{mm}^3$). O aumento dos níveis de aminotransferases (transaminases hepáticas) e fosfatase alcalina pode ocorrer em alguns casos e, quando acima 2 vezes o valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso até normalização de seus níveis.

Metoclopramida

Devem ser monitorizados os efeitos adversos. Os mais frequentes são inquietação, sonolência, fadiga e lassidão, que ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes.

Omeprazol

Devem ser monitorizados os efeitos adversos, embora não sejam frequentes. Quando presentes, geralmente têm intensidade leve, desaparecendo com a continuidade do tratamento ou após a suspensão do mesmo. Os mais comuns são cefaleia, astenia, diarreia, gastroenterite, dor muscular, reações alérgicas (incluindo, raramente, anafilaxia) e púrpura ou petéquias.

9.1 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada. Os pacientes devem ser acompanhados periodicamente em 3-6 meses em serviço especializado em Reumatologia, com o objetivo de se detectarem precocemente manifestações em órgãos-alvo.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Recomenda-se a constituição de um centro de referência para avaliação, acompanhamento e administração de imunossuppressores em casos especiais de ES juvenil, efeitos adversos graves ou por indicação médica.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
2. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum.* 1989;32(8):998-1006.
3. Medsger TA, Jr., Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med.* 1971;74(5):714-21.
4. Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Jr., Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2-10.
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
6. Barnett AJ, Miller MH, Littlejohn GO. A survival study of patients with scleroderma diagnosed over 30 years (1953-1983): the value of a simple cutaneous classification in the early stages of the disease. *J Rheumatol.* 1988;15(2):276-83.
7. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001;357(9273):2042-8.
8. Au K, Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(2):111-9.
9. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Polzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology.* 1990;176(3):755-9.
10. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy subpatterns of inflammatory skin disorders. *Arch Dermatol.* 2006;142(6):808.
11. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, König G, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):400-6.
12. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med.* 1990;88(5):470-6.
13. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med.* 2000;132(12):947-54.
14. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax.* 1992;47(9):738-42.
15. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(4):612-7.

16. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004;31(2):286-94.
17. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA, Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(7):765-70.
18. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):569-77.
19. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii36-9.
20. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):620-8.
21. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii45-8.
22. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581-90.
23. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L, Tyndall A, Muller-Ladner U, Denton C, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1377-80.
24. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*. 1996;35(4):364-72.
25. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1351-8.
26. Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med*. 1982;97(5):652-9.
27. Jimenez SA, Sigal SH. A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine [see comment]. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1496-503.
28. Baar J, Burkes RL, Bell R, Blackstein ME, Fernandes B, Langer F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. A clinicopathologic study. *Cancer*. 1994;73(4):1194-9.
29. Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. UpToDate [Internet]. 2009 [cited 2012 Nov 30]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-and-prognosis-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults>.
30. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 1993;5(6):773-84.
31. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1841-7.
32. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000953.
33. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ*. 1989;298(6673):561-4.
34. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5):503-8.
35. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1992;19(9):1407-14.
36. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, Jr., et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;120(3):199-206.
37. Marasini B, Massarotti M, Bottasso B, Coppola R, Papa ND, Maglione W, et al. Comparison between iloprost and alprostadil in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(4):253-6.

38. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3985-93.
39. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):32-8.
40. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*. 2005;112(19):2980-5.
41. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1475-8.
42. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-66.
43. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(10):1026-34.
44. Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, Tateishi M, Fukasawa C, Takagi K, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol*. 2011;21(3):296-301.
45. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):3962-70.
46. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100(8):485-94.
47. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA, Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990;113(5):352-7.
48. Steen VD, Medsger TA, Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):600-3.
49. Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, Martin-Morales A, Raillard P. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database. *Int J Clin Pract*. 2010;64(2):240-55.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATO, SILDENAFILA, AZATIOPRINA, PENICILAMINA

Eu _____ (nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciclofosfamida, metotrexato, sildenafil, azatioprina e penicilamina**, indicados para o tratamento da **esclerose sistêmica**.

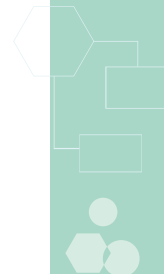
Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas;
- prevenção de complicações associadas.

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

- **sildenafil:** medicamento classificado na gestação como fator de risco B (não existem estudos bem adequados em mulheres grávidas, embora estudos em animais não tenham demonstrado efeitos prejudiciais de seu uso na gravidez);
- **azatioprina e penicilamina:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- **ciclofosfamida e metotrexato:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar);
- **efeitos adversos da ciclofosfamida:** diminuição do número de células brancas no sangue, fraqueza, náuseas, vômitos, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento, problemas nos rins, no coração e nos pulmões, queda de cabelos e aumento do risco de desenvolver cânceres;
- **efeitos adversos do metotrexato:** problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos, diminuição do número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náuseas, palidez, coceira e vômitos; mais raramente e dependendo da dose utilizada: 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 problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;
- **efeitos adversos mais comuns da sildenafil:** vermelhidão, dor de cabeça, dificuldade de digestão de alimentos, diarreia, dor nos braços e pernas, gripe, febre, tosse, visão turva e dificuldade para dormir;
- **efeitos adversos da azatioprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- **efeitos adversos da penicilamina:** reações alérgicas (coceira, vermelhidão na pele), náuseas, vômitos, diarreia, dor no estômago, diminuição ou perda do paladar, diminuição das células brancas e vermelhas (que devem ser muito controladas), fraqueza nos músculos, zumbidos, agitação, ansiedade, queda de cabelo, visão borrada; efeitos mais raros: inflamação do pâncreas, inflamação dos pulmões, síndromes miastênicas (dificuldade para respirar, falar, mastigar, engolir, visão dupla e fraqueza nos músculos) e síndromes lúpicas (bolhas na pele, dor no peito e dor nas juntas).



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

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() ciclofosfamida

() metotrexato

() sildenafil

() azatioprina

() penicilamina

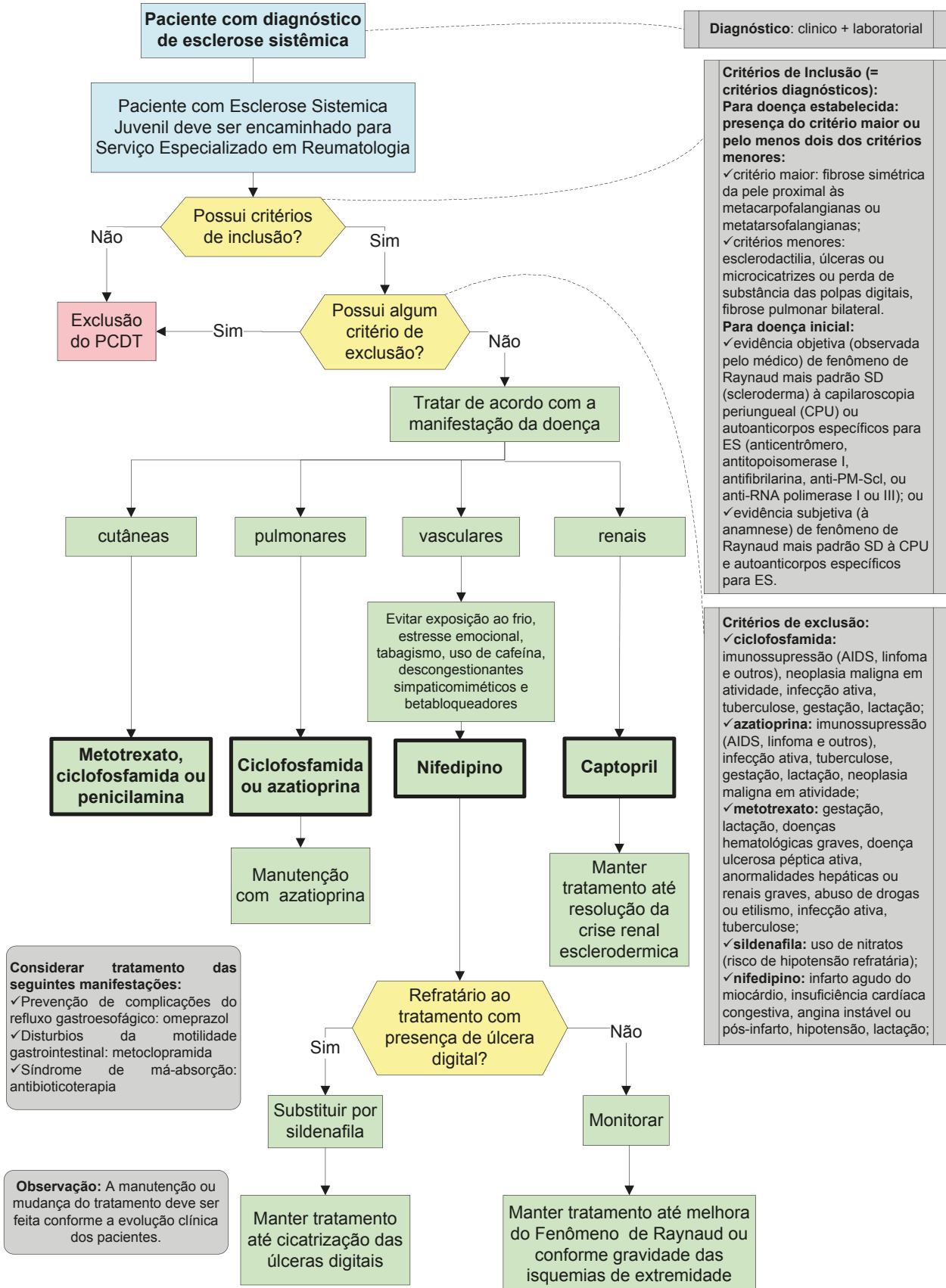
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

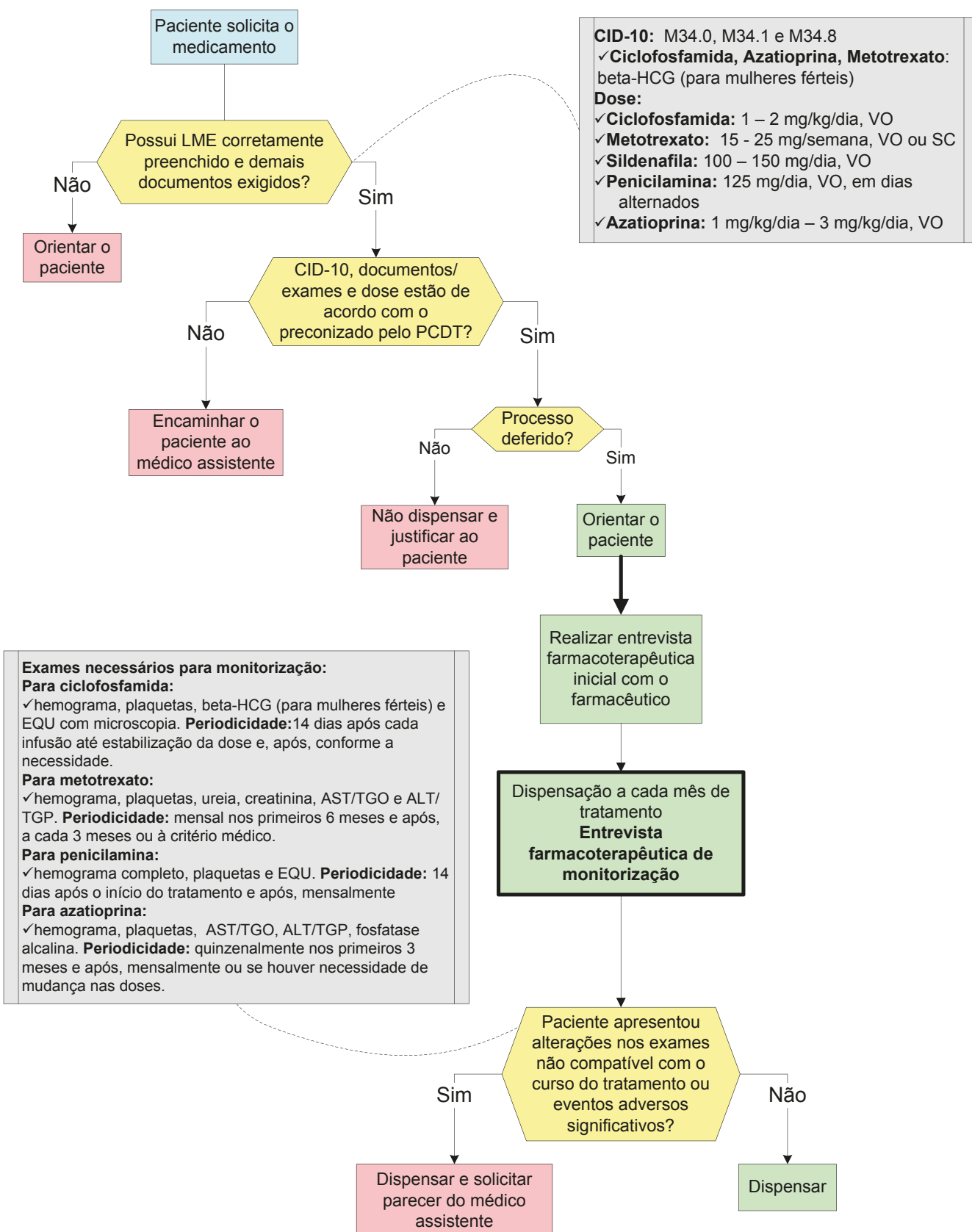
Nota: A administração endovenosa de ciclofosfamida é compatível com o procedimento 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



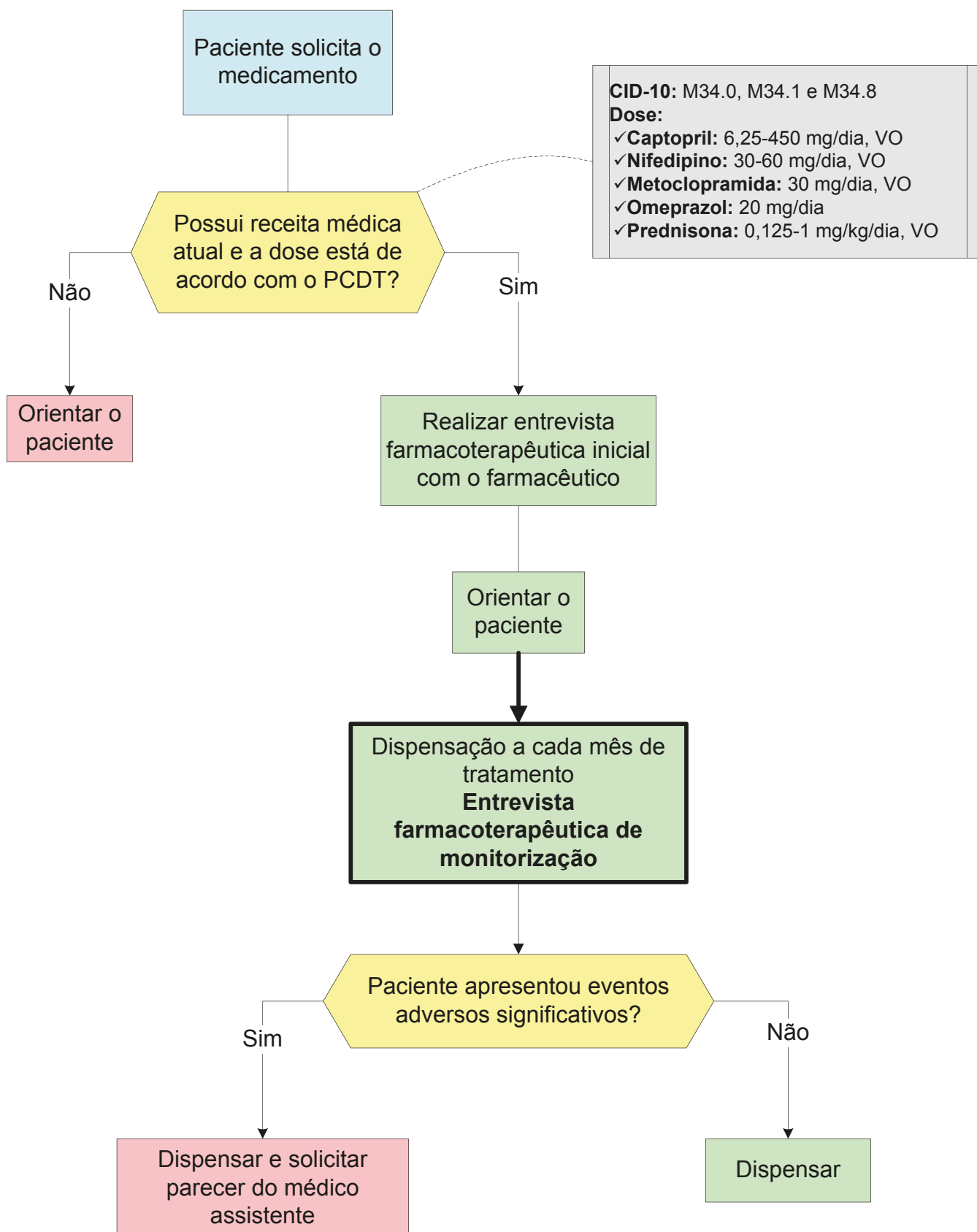
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ESCLEROSE SISTÊMICA

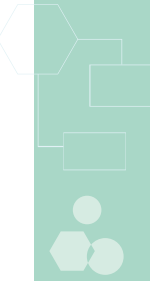


FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATO, PENICILAMINA E SILDENAFILA ESCLEROSE SISTÊMICA



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CAPTOPRIL, NIFEDIPINO,
METOCLOPRAMIDA, OMEPRAZOL, PREDNISONA
ESCLEROSE SISTÊMICA**





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
ESCLEROSE SISTÊMICA
1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 Quais as manifestações apresentadas? _____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não☐ sim → Quais? _____2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Para metotrexato

	Inicial	1ºmês	2ºmês	3ºmês	4ºmês	5ºmês	6ºmês	9ºmês	12ºmês
Data prevista									
Data									
Beta-hCG									
Hematócrito									
Hemoglobina									
Leucócitos									
Plaquetas									
Ureia									
Creatinina									
AST/TGO									
ALT/TGP									

Para azatioprina

	Inicial	1ºmês	2ºmês	3ºmês	4ºmês	5ºmês	6ºmês	7ºmês	8ºmês
Data prevista									
Data									
Hematócrito									
Hemoglobina									
Leucócitos									
Plaquetas									
AST/TGO									
ALT/TGP									
Fosfatase Alcalina									

	9ºmês	10ºmês	11ºmês	12ºmês
Data prevista				
Data				
Hematócrito				
Hemoglobina				
Leucócitos				
Plaquetas				
AST/TGO				
ALT/TGP				
Fosfatase alcalina				



Para penicilamina

	Inicial	1ºmês	2ºmês	3ºmês	4ºmês	5ºmês	6ºmês	7ºmês	8ºmês
Data prevista									
Data									
Hematócrito									
Hemoglobina									
Leucócitos									
Plaquetas									
EQU*									

	9ºmês	10ºmês	11ºmês	12ºmês
Data prevista				
Data				
Hematócrito				
Hemoglobina				
Leucócitos				
Plaquetas				
EQU*				

* Exame qualitativo de urina

3.1 Apresentou valores alterados?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose ou interrupção do tratamento

não → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

ESCLEROSE SISTÊMICA

☐ AZATIOPRINA ☐ CICLOFOSFAMIDA ☐ METOTREXATO ☐ PENICILAMINA ☐ SILDENAFILA
☐ CAPTOPRIL ☐ NIFEDIPINO ☐ METOCLOPRAMIDA ☐ OMEPRAZOL ☐ PREDNISONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- A esclerose sistêmica, também conhecida por esclerodermia é uma doença sem causa definida, reumática e auto-imune, ou seja, o organismo passa a produzir anticorpos que atacam as próprias células da pessoa afetada. Sua principal característica é a fibrose, caracterizada pelo endurecimento (esclero) da pele (dermia), que se torna mais grossa, brilhante e escura nas áreas afetadas.
- É mais frequente nas mulheres e pode afetar, além da pele, outros órgãos como os pulmões, rins, esôfago, vasos sanguíneos e articulações.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos melhoram o endurecimento da pele, promovem a cicatrização das úlceras, e diminuem a progressão da fibrose.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome exatamente a dose preconizada para seu tratamento, nos dias e horários indicados, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Penicilamina:** a cápsula deve ser tomada com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes das refeições ou 2 horas após e, pelo menos, uma hora antes de qualquer alimento, medicamento ou leite
- **Azatioprina, ciclofosfamida e metotrexato:** tome os comprimidos ou drágeas com água, de preferência junto às refeições.
- **Metotrexato injetável:** este medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos,



seringas e agulhas após o uso.

- **Metoclopramida:** os comprimidos devem ser tomados com água, 10 minutos antes das refeições.
- **Omeprazol:** as cápsulas devem ser tomadas com água, antes do café da manhã.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Mantenha uma boa higiene bucal e faça revisões periódicas com o dentista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso dos medicamentos.
- Evite exposição ao sol durante o uso do metotrexato, pois pode causar reações alérgicas na pele.
- **Ciclofosfamida e metotrexato:** estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

ESPONDILOSE

Portaria SAS/MS nº 1.309, de 22 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Como fontes de busca de artigos, foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase e livros-texto de medicina, acessados em 03/03/2010. Não foram empregados limites de data ou línguas.

Com os termos “Spondylosis”[Mesh] e “Diagnosis”[Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros “Meta-Analysis”[ptyp], “Practice Guideline”[ptyp], “Consensus Development Conference”[ptyp] ou “Guideline”[ptyp], foram obtidos 14 artigos. Com os termos “Spondylosis”[Mesh] e “Therapeutics”[Mesh], restringindo-se para artigos em humanos com os filtros “Clinical Trial”[ptyp], “Meta-Analysis”[ptyp], “Practice Guideline”[ptyp], “Randomized Controlled Trial”[ptyp], “Consensus Development Conference”[ptyp], “Controlled Clinical Trial”[ptyp] ou “Guideline”[ptyp], 42 artigos foram encontrados.

Utilizando-se os termos “spondylosis”/exp e “diagnosis”/exp e restringindo-se para artigos em humanos com os filtros “cochrane review”/lim, “meta analysis”/lim, “systematic review”/lim, foram obtidos 12 artigos. Com os termos “spondylosis”/exp e “therapy”/exp, restringindo-se para artigos em humanos com os filtros “cochrane review”/lim, “controlled clinical trial”/lim, “meta analysis”/lim, “randomized controlled trial”/lim, “systematic review”/lim, foram encontrados 113 artigos.

O livro UpToDate, disponível no site www.uptodateonline.com, versão 17.3, também foi consultado.

Todos os artigos foram revisados e os identificados como revisões, consensos ou estudos clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração deste Protocolo.

Em 10/07/2013 foi feita atualização da busca a partir de 01/03/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “Spondylosis” e “Therapeutics” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial” a busca resultou em 29 artigos. Todos os resumos foram avaliados: 12 estudos foram excluídos por se tratarem de publicações no idioma chinês, 8 por tratarem de estudos cirúrgicos ou pós-cirúrgicos, 1 por ser protocolo de estudo, sem apresentar resultados, 4 por avaliarem terapias alternativas não disponíveis em nosso meio e 3 por não avaliarem efetividade de tratamento.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos “spondylosis” e “therapy” utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed (estudos em humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises), das 40 publicações encontradas, 16 sendo duplicatas da busca do pubmed, 7 por avaliarem terapias alternativas, 9 por não avaliarem tratamento da doença, 7 por avaliarem terapias cirúrgicas.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e que foi incluído na presente versão do Protocolo

2 INTRODUÇÃO

Espondilose é o termo geral utilizado para definir alterações degenerativas inespecíficas da coluna vertebral. Estas alterações são mais comuns nas porções relativamente móveis, como as regiões cervical e lombar, e menos frequentes nas porções relativamente rígidas, como a região dorsal. (1)

Suas causas ainda não estão bem estabelecidas, mas idade é o principal fator de risco. As alterações degenerativas ocorrem no disco vertebral, nas articulações zigoapofisárias e uncovertebrais e nos corpos

Consultores: Beatriz Antunes de Mattos, José Miguel Dora, Luiz Roberto de Fraga Brusch, Andry Fiterman Costa, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

vertebrais. Gradualmente, ocorrem neoformações ósseas nestas áreas, chamadas osteófitos, os quais podem resultar em estreitamento do forâmen neural, causando compressão das raízes nervosas e consequente radiculopatia. Tais alterações ao longo da margem dos corpos vertebrais e do ligamento longitudinal posterior podem causar compressão da medula espinhal (mielopatia). (1)

A doença degenerativa cervical é muito freqüente e sua prevalência aumenta com a idade. (2) Quase metade da população apresenta cervicalgia em algum momento da vida. (3) Estudo de base populacional inglesa mostrou que 25% das mulheres e 20% dos homens em atendimento primário apresentavam dor cervical recorrente. (4) Dados de alta prevalência da condição foram confirmados em estudo que, avaliando 10.000 adultos noruegueses, identificou quadro de dor cervical em 34% deles no ano anterior ao da pesquisa. (5) No Brasil, dados de prevalência de espondilose não são disponíveis.

A dor cervical é a segunda causa mais frequente de consulta nos serviços primários de saúde do mundo inteiro, ficando apenas atrás da dor lombar. (3, 6) Aproximadamente 70%-80% da população sofrem de alguma dor incapacitante da coluna ao longo da vida(7). Dor lombar é a primeira causa de absenteísmo ao trabalho nos países industrializados, ficando atrás apenas do resfriado comum. (7,8)

A espondilose pode levar a protrusão discal ou perda da altura do disco, sobrecarregando outros elementos da coluna e causando radiculopatia ou mielopatia(9). A idade média ao diagnóstico é em torno dos 48 anos, e a incidência anual, de cerca de 107 por 100.000 em homens e de 63 por 100.000 em mulheres. (1)

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- M47.1 Outras espondiloses com mielopatia
- M47.2 Outras espondiloses com radiculopatia
- M47.8 Outras espondiloses

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

A espondilose cervical é geralmente assintomática. Nos pacientes sintomáticos, o diagnóstico se baseia no quadro clínico de dor cervical indolente que, na maioria das vezes, se agrava com o início dos movimentos, mas melhora com a sua continuidade (padrão mecânico). (1) Pode ocorrer dor referida na região occipital, retro-orbital, temporal, nos ombros ou nos braços. Os sinais clínicos podem revelar dor pobremente localizada, movimentos limitados dos braços e alterações neurológicas menores. Os achados neurológicos podem ser evidentes nos 10% da população sintomática em que há mielorradiculopatia. (2)

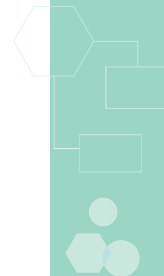
Quando ocorre herniação do núcleo pulposo do disco intervertebral, os sintomas podem se desenvolver de forma aguda. Neste caso, parestesias ou formigamentos na distribuição da raiz nervosa acometem 80% dos pacientes. Mesmo quando a radiculopatia é grave, sua localização clínica é difícil em razão da extensa sobreposição dos suprimentos nervosos nos dermatômos. (1) Quando os sintomas são intensos, o diagnóstico diferencial com outras dores cervicais, como lesões mecânicas da coluna, doenças inflamatórias, doenças metabólicas, infecções e neoplasias, deve ser considerado. (3)

4.2 RADIOLÓGICO

Radiografias da coluna não são necessárias para o diagnóstico, porém, quando realizadas, podem mostrar perda da lordose natural e outras alterações degenerativas. Entretanto, alterações degenerativas à radiografia não se correlacionam com sintomatologia clínica, sendo encontradas com grande frequência em pacientes assintomáticos. (10)

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com quadro clínico doloroso cervical, dorsal ou lombar, com padrão mecânico, na presença ou não de mielorradiculopatia.



6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos os pacientes com contraindicação ou intolerância a medicamento especificado neste Protocolo.

7 TRATAMENTO

O tratamento da espondilose é sintomático (11), sendo o paracetamol o fármaco de escolha. O paracetamol é um analgésico não opioide eficaz no controle da dor. Para pacientes em que o controle dos sintomas com este fármaco é insatisfatório, a prescrição de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) pode ser adicionada ao esquema analgésico. Os AINE são medicamentos efetivos no controle dos sintomas dolorosos e têm papel agonista no controle da dor quando ministrados em associação com paracetamol. (11) Entretanto, os AINE não alteram a história natural das doenças degenerativas ou inflamatórias. Dentre os efeitos adversos mais comuns, estão os gastrointestinais, como dispepsia e úlcera péptica; e renais, como retenção hídrica, hipertensão e perda de função renal. (12,13)

Fisioterapia ativa e passiva foi comparada com fisioterapia ativa e com terapia farmacológica em um estudo, demonstrando-se benefício das três estratégias para alívio da dor em 6 meses. (14) A incapacidade melhorou nos três grupos em 3 meses, mas somente no grupo de fisioterapia ativa e passiva combinadas o efeito foi mantido em 6 meses. De maneira semelhante, a qualidade de vida melhorou nos 3 grupos em 3 meses, mas somente se manteve no sexto mês nos grupos de fisioterapia.

Inexistem evidências que suportem o uso de sulfassalazina para espondilose. Relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos e opiáceos são utilizados, porém sem demonstração inequívoca de benefício na literatura científica.

7.1 FÁRMACOS

- Paracetamol: comprimidos de 500 mg e solução oral de 200 mg/mL
- Ibuprofeno: comprimidos de 200, 300 e 600 mg e solução oral de 50 mg/mL

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Paracetamol:** administrar, por via oral, 500 mg até 6 vezes ao dia.
- **Ibuprofeno:** administrar, por via oral, 600 mg até 3 vezes ao dia.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento dependerá da resposta clínica e será estabelecido com base na avaliação dos sintomas do paciente.

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Melhora dos sintomas de dor, atividade e capacidade funcional. (9,15)

8 MONITORIZAÇÃO

Os doentes de espondilose cervical, dorsal e lombar devem ser avaliados periodicamente de acordo com a intensidade dos sintomas. Naqueles que se encontram em uso de AINE, devem ser consideradas queixas gastrointestinais, pressão arterial sistêmica e sinais de edema em todas as consultas. Se houver suspeita de perda de função renal associada ao uso de AINE, dosagens de creatinina e ureia séricas deverão ser solicitadas. Em alguns casos a dose poderá ser reduzida ou até suspensa, sendo preferido o uso do paracetamol em detrimento do anti-inflamatório. O uso do paracetamol por longos períodos é mais seguro que o anti-inflamatório e dispensa monitorização laboratorial.

9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a

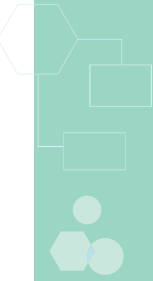


duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento.

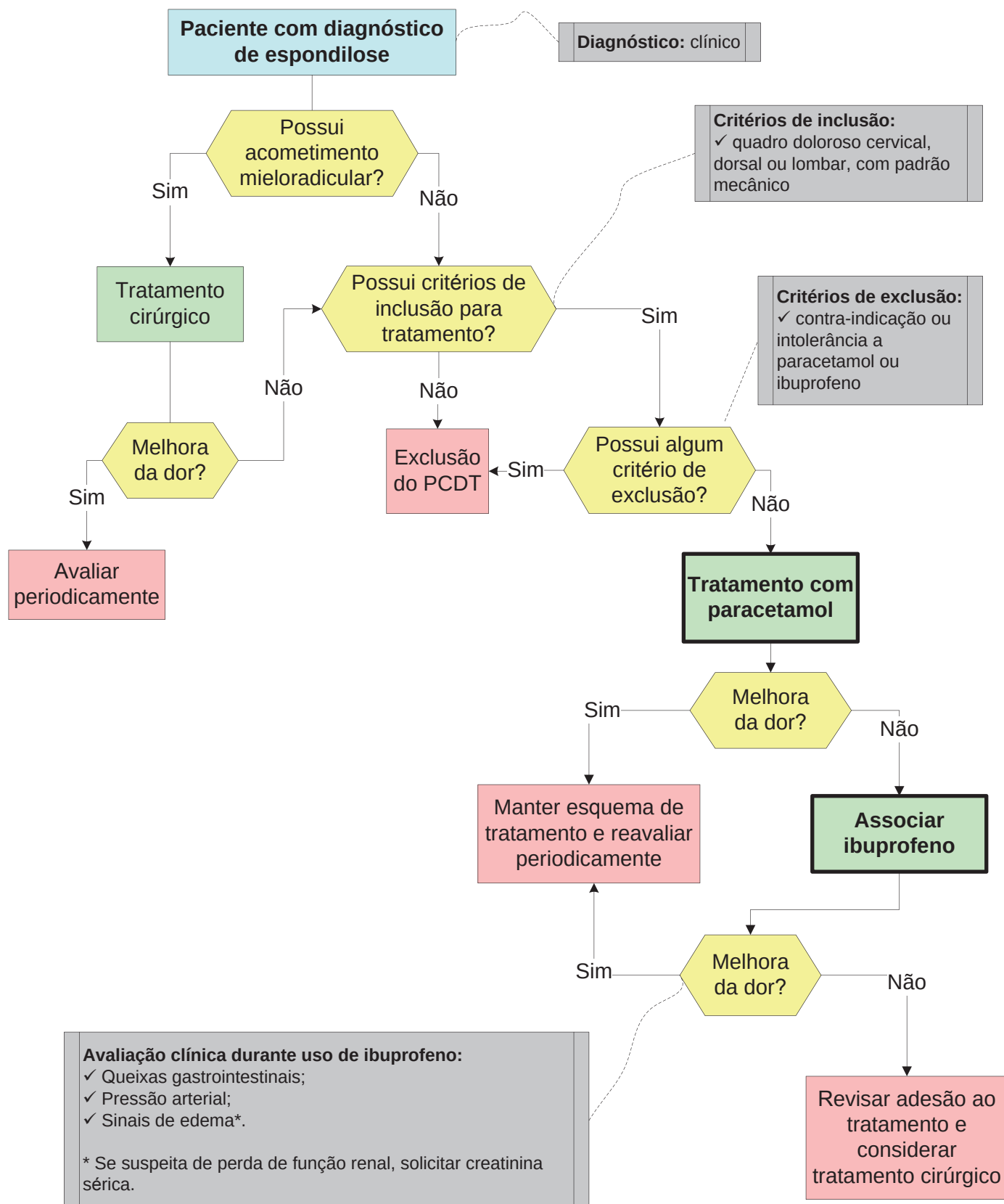
A cirurgia permanece como tratamento de escolha para os casos de espondilose que apresentam acometimento mielorradicular ou que não respondem ao tratamento clínico (tratamento farmacológico e não farmacológico), devendo ser realizada em hospitais habilitados em alta complexidade em Ortopedia ou Neurocirurgia. (9,11,12)

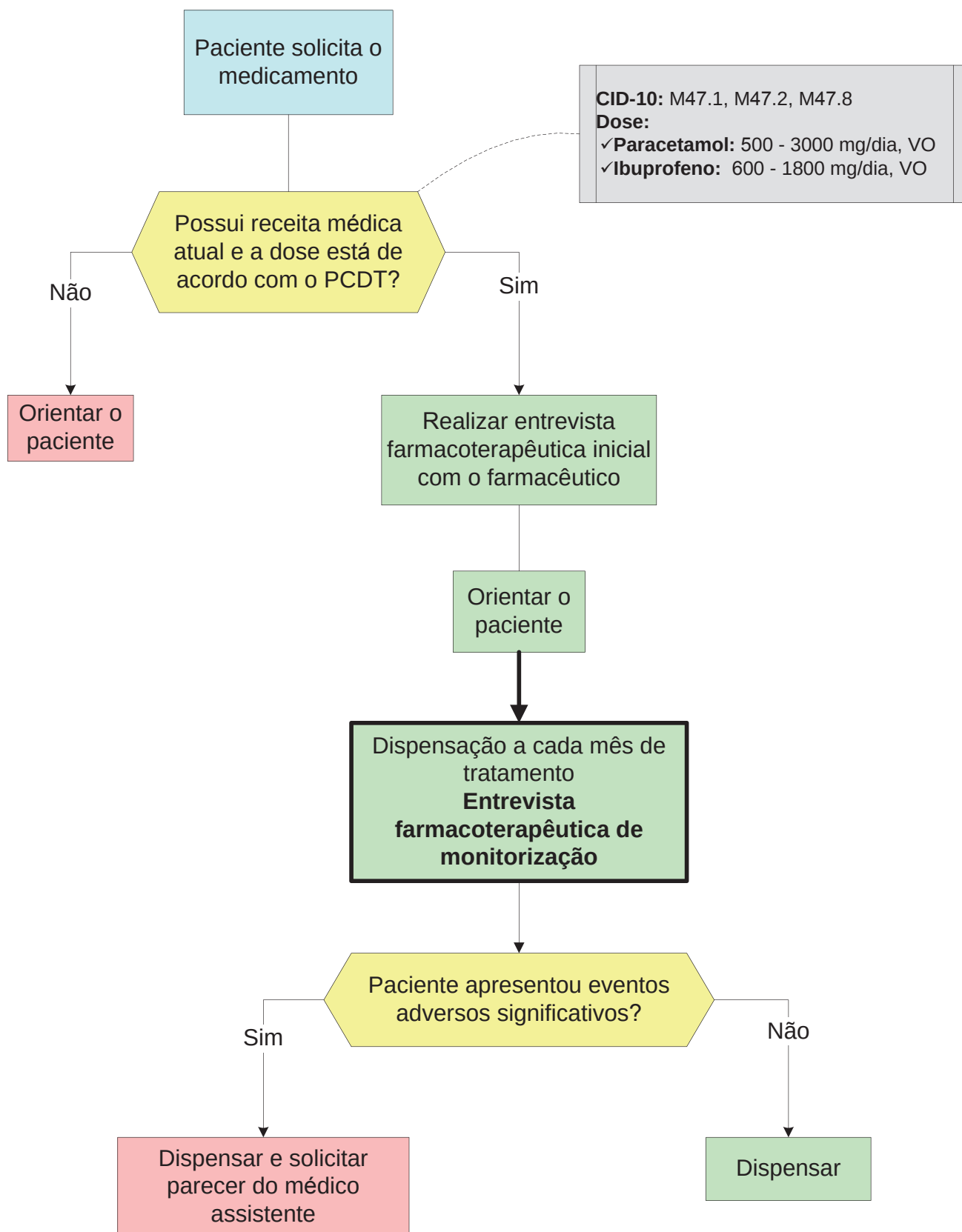
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robinson J, DO K. Clinical features and diagnoses of cervical radiculopathy 2009.
2. Fouyas IP, Statham PF, Sandercock PA. Cochrane review on the role of surgery in cervical spondylotic radiculomyelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(7):736-47.
3. Binder AI. Cervical spondylosis and neck pain. *BMJ*. 2007;334(7592):527-31.
4. Urwin M, Symmons D, Allison T, Brammah T, Busby H, Roxby M, et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(11):649-55.
5. Bovim G, Schrader H, Sand T. Neck pain in the general population. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1994;19(12):1307-9.
6. Hurwitz EL, Carragee EJ, van der Velde G, Carroll LJ, Nordin M, Guzman J ea. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. 2008. p. 123-52.
7. Delgado-López PD, Rodríguez-Salazar A, Castilla-Diez JM, Martín-Velasco V, O. F-A. Papel de la cirugía en la enfermedad degenerativa espinal. Análisis de revisiones sistemáticas sobre tratamientos quirúrgicos y conservadores desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia. 2005. p. 142-57.
8. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M. Intraforaminal O(2)-O(3) versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):996-1000.
9. K L. Lumbar spinal stenosis: Pathophysiology, clinical features and diagnosis 2009.
10. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM. Roentgenographic findings of the cervical spine in asymptomatic people. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1986;11(6):521-4.
11. Robinson J, MJ. K. Treatment of cervical radiculopathy. Waltham 2009.
12. Bhandari M, Petrisor B, Busse JW, Drew B. Does lumbar surgery for chronic low-back pain make a difference? *CMAJ*. 2005;173(4):365-6.
13. Gupta M, Malhotra S, Jain S, Aggarwal A, P P. Pattern of prescription of non-steroidal antiinflammatory drugs in orthopaedic outpatient clinic of a North Indian tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol*. 2005.
14. Aslan Telci E, Karaduman A. Effects of three different conservative treatments on pain, disability, quality of life, and mood in patients with cervical spondylosis. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):1033-40.
15. Ghosh P, Taylor TK, AD. M. A double blind crossover trial of indomethacin, flurbiprofen and placebo in the management of lumbar spondylosis. 1981.



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ESPONDILOSE



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PARACETAMOL E IBUPROFENO
ESPONDILOSE**

FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
ESPONDILOSE
1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não☐ sim → Quais? _____2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais

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

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → passar para pergunta 3.2

3.2 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE
ESPONDIOSE
☐ PARACETAMOL ☐ IBUPROFENO

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É uma doença que provoca dores na coluna, sendo mais comum em pessoas mais idosas.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora a dor, e com isso facilita a realização das atividades diárias.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos sem mastigar com ajuda de um líquido. Quando o medicamento for líquido, goteje a quantidade recomendada e feche o frasco após o uso.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose dobrada para compensar a que foi esquecida.
- O efeito do medicamento é mais rápido quando tomado de estômago vazio, porém também pode ser tomado de estômago cheio sem que haja prejuízo na ação final do medicamento.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, dor no estômago, tontura, alergias na pele, dor de cabeça, inchaço e amarelão.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com seu médico ou farmacêutico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.



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 DO SUS.

ESQUIZOFRENIA

Portaria SAS/MS nº 364, de 9 de abril de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Realizada em 10 de novembro de 2010, a busca na base de dados Medline/Pubmed com os termos “schizophrenia”[Mesh] AND “treatment”, limitada a estudos em humanos, em meta-análises, revisões e ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 10 anos, listou 3.055 estudos. Em razão do grande número de artigos encontrados, foi realizada nova busca restringindo-se a meta-análises, da qual resultaram 202 artigos. Todos eles foram revisados, tendo sido excluídos 107 que não diziam respeito a tratamento medicamentoso de esquizofrenia ou não eram meta-análises, restando, portanto, 95 trabalhos. Foram ainda acrescentados mais 29 textos não indexados considerados de relevância. Em 6 de setembro de 2011, nova busca, com os mesmos termos, resultou no acréscimo de mais 4 estudos, totalizando então 128.

A busca na base de dados Cochrane, com o uso da mesma estratégia, realizada em setembro de 2011, listou 65 revisões sistemáticas completas. Destas, 31 já haviam sido localizadas, 32 novas referências foram acrescentadas, além de 2 atualizações, totalizando 160 referências.

Em 27 de setembro de 2012, a fim de atualizar as referências para publicação final deste Protocolo, nova busca foi realizada no Medline/Pubmed, a partir de 6 de setembro de 2011, utilizando-se os mesmos termos e limitando-se para meta-análises, o que resultou em 27 estudos. Destes, 15 foram excluídos e 12 acrescentados à revisão, sendo 9 artigos novos e 3 atualizações, totalizando 169.

Também foram utilizados livros-texto da área, o International Psychopharmacology Algorithm Project (IPAP) e UpToDate, versão 19.2.

2 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia e os denominados transtornos esquizofrênicos constituem um grupo de distúrbios mentais graves, sem sintomas patognomônicos, mas caracterizados por distorções do pensamento e da percepção, por inadequação e embotamento do afeto sem prejuízo da capacidade intelectual (embora ao longo do tempo possam aparecer prejuízos cognitivos). Seu curso é variável, aproximadamente 30% dos casos apresentam recuperação completa ou quase completa, cerca de 30% com remissão incompleta e prejuízo parcial de funcionamento e cerca de 30% com deterioração importante e persistente da capacidade de funcionamento profissional, social e afetivo (1-3).

Embora não se identifique qualquer sintoma patognomônico, existe uma hierarquia de sintomas. Para fins do diagnóstico de esquizofrenia, exige-se a presença de pelo menos uma das síndromes, sintomas ou sinais de um grupo de maior hierarquia, ou pelo menos dois dos sinais e sintomas de um grupo de menor hierarquia. Tais sintomas devem estar presentes na maior parte do tempo de um episódio de doença psicótica que dure pelo menos 1 mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias) e devem ter sido excluídos diagnósticos de transtornos de humor, transtornos atribuíveis à doença cerebral orgânica, intoxicação, dependência ou abstinência relacionada a álcool ou outras drogas. É de importância especial para a confirmação do diagnóstico a ocorrência de uma perturbação das funções que dão à pessoa normal um senso de individualidade, de unicidade e de direção de si mesmo (2).

O paciente tem a sensação de que seus pensamentos, sentimentos e atos mais íntimos são sentidos ou partilhados por outros. Pode desenvolver delírios explicativos de que forças externas influenciam pensamentos e ações, de forma muitas vezes bizarras. Aspectos periféricos e irrelevantes de conceitos são

Consultores: Rafael Henriques Candiago, Paulo Silva Belmonte de Abreu, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Ivan Ricardo Zimmermann e Mileine Mosca

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

conjugados com aspectos centrais. O paciente pode exibir um pensamento vago, elíptico e obscuro, acreditando que situações da vida quotidiana possuem um significado particular, em geral sinistro, relacionado unicamente com ele. Pode haver a sensação de interrupção do curso do pensamento e a sensação de que as ideias são retiradas por um agente exterior. O humor é caracteristicamente superficial ou incongruente, acompanhado, com frequência, de inércia, negativismo ou estupor (2, 4-5).

As causas da esquizofrenia são ainda desconhecidas. O modelo de doença de maior aceitação é o da “vulnerabilidade versus estresse”, conceito que propõe que a presença de vulnerabilidade aumenta o risco para o desenvolvimento de sintomas na presença de estressores ambientais e na falha dos mecanismos para lidar com eles. Os fatores de vulnerabilidade são baseados em um componente biológico, que inclui predisposição genética interagindo com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos (6).

Os transtornos esquizofrênicos afetam aproximadamente 0,6% da população (com variação de 0,6%-3%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados), não havendo evidência de diferença entre os sexos (7). No Brasil, foram encontradas prevalências de 0,3%-2,4% da população para psicose em geral em um estudo de 1992 realizado em três capitais brasileiras (8). Em São Paulo, em 2002, um estudo encontrou uma prevalência de 0,8% em 12 meses para psicoses não afetivas (9). Em relação à carga global das doenças, esses transtornos são responsáveis por 1,1% dos AVAIs (anos de vida ajustados para incapacidade) e por 2,8% dos AVIs (anos de vida com incapacidade) (10). No Rio Grande do Sul, a esquizofrenia apareceu como o principal diagnóstico em internações hospitalares no ano de 2000, mas apresentou uma tendência a diminuição com a realização das reformas na assistência psiquiátrica realizadas na última década, chegando a cerca de 20%, em 2004 (11).

Este Protocolo não utiliza as expressões comumente empregadas para a classificação dos antipsicóticos, como tipicidade (típicos e atípicos) ou período de síntese (primeira e segunda gerações). Essa classificação tornou-se obsoleta e incorreta na medida em que foram surgindo novas evidências de que os antipsicóticos constituem um grupo heterogêneo de medicamentos, com mecanismos de ação, eficácia, efeitos adversos e data de desenvolvimentos distintos entre si (12), razão pela qual os medicamentos serão citados nominalmente. Na escolha do tratamento, devem ser considerados os fármacos já utilizados, o estágio da doença, a história de resposta e adesão e o risco-benefício.

Existe ampla evidência de que o uso de antipsicóticos é superior a seu não uso. Sabe-se também que intervenções não farmacológicas igualmente potencializam o tratamento medicamentoso - seja a eletroconvulsoterapia (ECT (13-15)) seja a estimulação magnética transcraniana (EMT), como opção de tratamento para alucinações auditivas refratárias aos medicamentos (16-19) - ou tratamentos psicossociais, que incluem terapia cognitivo-comportamental e terapia familiar sistêmica (20). Entretanto, o tratamento da esquizofrenia neste Protocolo refere-se apenas à terapia medicamentosa.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- F20.0 Esquizofrenia paranoide
- F20.1 Esquizofrenia hebefrênica
- F20.2 Esquizofrenia catatônica
- F20.3 Esquizofrenia indiferenciada
- F20.4 Depressão pós-esquizofrênica
- F20.5 Esquizofrenia residual
- F20.6 Esquizofrenia simples
- F20.8 Outras esquizofrenias

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esquizofrenia é clínico e baseado nos critérios da CID-10 (2). Essa classificação descreve critérios gerais que precisam ser atendidos, sendo o primeiro deles a presença de sintomas, e o segundo, a exclusão de determinadas condições.

A classificação utiliza o descritor “G” para critérios gerais de cada grupo diagnóstico. O critério sintomas (“G1”) é dividido em 2 tipos: sintomas mais específicos (no qual a presença de um deles é suficiente) e outros

menos específicos e que ocorrem em outros transtornos (nos quais são necessários 2 ou mais). Desta maneira, os sintomas dos critérios G1 devem ser preenchidos juntamente com a exclusão de diagnósticos de outros agravos descritos em G2.

No G1, pelo menos uma das síndromes, sintomas e sinais listados em 1 ou pelo menos dois grupos dos sintomas e sinais listados em 2 devem estar presentes pela maior parte do tempo durante um episódio de doença psicótica que dure pelo menos 1 mês (ou por algum tempo durante a maioria dos dias).

1) Sintomas de maior hierarquia:

- eco, inserção, roubo ou irradiação de pensamento;
- delírios de controle, influência ou passividade, claramente relacionados ao corpo ou a movimentos dos membros ou a pensamentos, ações ou sensações específicos; percepção delirante;
- vozes alucinatórias fazendo comentários sobre o comportamento do paciente ou discutindo entre si, ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo; e
- delírios persistentes de outros tipos que sejam culturalmente inapropriados e completamente impossíveis (por exemplo, ser capaz de controlar o tempo ou estar em comunicação com alienígenas).

2) Sintomas de menor hierarquia:

- alucinações persistentes, de qualquer modalidade, quando ocorrerem todos os dias, por pelo menos 1 mês, quando acompanhadas por delírios (os quais podem ser superficiais ou parciais), sem conteúdo afetivo claro ou quando acompanhadas por ideias superestimadas persistentes;
- neologismos, interceptações ou interpolações no curso do pensamento, resultando em discurso incoerente ou irrelevante;
- comportamento catatônico, tal como excitação, postura inadequada, flexibilidade cêrea, negativismo, mutismo e estupor; e
- sintomas “negativos”, tais como apatia marcante, pobreza de discurso, embotamento ou incongruência de respostas emocionais (deve ficar claro que tais sintomas não são decorrentes de depressão ou medicamento neuroléptico).

No G2, são utilizadas as cláusulas de exclusão diagnóstica mais comuns.

Se o paciente também preenche os critérios para episódio maníaco, episódio depressivo ou misto, os critérios listados em 1 e 2 devem ter sido satisfeitos antes que a perturbação do humor se desenvolva.

O transtorno não é atribuível a doença cerebral orgânica ou a intoxicação, dependência ou abstinência 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.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que satisfizerem os critérios abaixo:

- diagnóstico de esquizofrenia; e
- presença de um familiar ou responsável legal interessado, participativo, disponível, com funcionamento global adequado 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.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que apresentarem hipersensibilidade aos fármacos, psicose alcoólica ou tóxica, dependência ou abuso atual de fármacos psicoativos e impossibilidade de adesão ao tratamento e de acompanhamento contínuo. Serão excluídos também pacientes que apresentem apenas diagnósticos de mania ou depressão isolados,



transtorno esquizoafetivo ou de transtorno bipolar.

7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia com risco de suicídio atual e aqueles que desenvolverem discinesia tardia com repercussão significativa deverão ser tratados com clozapina.

A depressão pós-esquizofrênica é um subtipo de esquizofrenia peculiar, por classificar casos em que um episódio depressivo eventualmente prolongado ocorre ao fim de uma afecção esquizofrênica. Apesar de que alguns sintomas esquizofrênicos “positivos” ou “negativos” ainda devam estar presentes, eles não dominam mais o quadro clínico. Esse tipo de estado depressivo se acompanha de um maior risco de suicídio. O diagnóstico é excluído no caso de o paciente não apresentar mais nenhum sintoma esquizofrênico, quando então se deve fazer um diagnóstico de episódio depressivo. Se os sintomas esquizofrênicos ainda são aparentes e proeminentes, deve-se manter o diagnóstico da forma clínica apropriada da esquizofrenia (2).

Essa condição caracteriza um transtorno pouco frequente (inexistem dados acurados de sua prevalência), com características diagnósticas diferentes das dos outros subtipos de esquizofrenia, bem como com características de tratamento diferentes (com indicação de uso de antidepressivos e de antipsicóticos).

8 TRATAMENTO

Foram revisados estudos que avaliaram os seguintes medicamentos de ação não antipsicótica no tratamento da esquizofrenia: valproato (21,22), carbamazepina (23,24), lítio (25), estrogênio (26) antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina (27), antidepressivos em geral (28,29), benzodiazepínicos (30), ácidos graxos poli-insaturados (31), L-Dopa (32), ginkgo biloba (33), inibidores da colinesterase (34,35), fármacos glutamatérgicos (36,37), nicotina (38), testosterone (39), ácido eicosapentaenoico (40), anti-inflamatórios não esteroides (41), antagonistas alfa-2 (42) e moduladores do receptor NMDA (43). Não foram encontradas evidências que corroborem a inclusão desses medicamentos neste Protocolo. Não foram incluídos estudos de medicamentos de ação antipsicótica não liberados para uso no Brasil (zotepina, loxapina, sertindol, iloperidona, molindona, fluspirilene, benperidol, flupentixol, perfenazina, bromperidol e perazine) (44-61).

Na última década do século vinte e na primeira do atual século, realizou-se um debate amplo sobre a superioridade de novos componentes que culminou com um consenso de que todos os medicamentos possuem potência semelhante para a maioria dos pacientes, com exceção de clozapina (62-80). O mesmo restou evidenciado para populações especiais, como crianças e adolescentes (81-82) ou idosos (83), e para prescrições especiais, com o uso combinado de mais de um antipsicótico (84).

Para avaliação do benefício individual de cada fármaco, foram revisadas meta-análises com comparações contra placebo ou entre si dos seguintes medicamentos: levomepromazina (85), pimozida (86), tioridazina (87), trifluoperazina (88), clorpromazina (89), flufenazina (90,91), haloperidol (92-95), aripiprazol (96,97), zuclopentixol (98-100), olanzapina (101-104), pipotiazina (105), amisulprida (106-109), quetiapina (93, 110-112), paliperidona (113), ziprasidona (114,115), risperidona (102,103,116-120), penfluridol (121), clozapina (122) e sulpirida (123-125). Apenas uma meta-análise avaliou mais de um medicamento contra placebo ou entre si (12).

As evidências não demonstraram superioridade, no tratamento da esquizofrenia de levomepromazina, pimozida, tioridazina, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, paliperidona, penfluridol e sulpirida. A pipotiazina pertence ao mesmo grupo farmacológico do haloperidol, não se evidenciando vantagem de sua utilização em relação ao haloperidol. Como medicamento depot, a flufenazina surge apenas como alternativa à utilização do haloperidol por pertencer a um grupo farmacológico diferente. A risperidona depot também não tem evidências que justifiquem sua inclusão neste Protocolo. O aripiprazol é muito semelhante em eficácia aos demais antipsicóticos em estudos de esquizofrenia em geral e, nos casos de esquizofrenia refratária, também não demonstrou superioridade em relação aos demais para justificar aqui sua inclusão (73,74,126).

A clozapina é considerada superior para pacientes não responsivos a outros antipsicóticos (127-133) e sua indicação permanece para esses casos, demonstrando superioridade (134). Inexiste evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de clozapina, possa trazer benefícios aos pacientes (133,135-139). A lamotrigina foi recentemente avaliada em pacientes refratários a clozapina (140,141), sendo que sua inclusão ainda não pode ser recomendada neste Protocolo devido à necessidade de maiores evidências.

Em resumo, a análise das evidências dos diferentes tratamentos para esquizofrenia demonstra não haver diferença de eficácia entre eles.

Todos os antipsicóticos, com exceção de clozapina, podem ser utilizados no tratamento, sem ordem de preferência, dos pacientes com diagnóstico de esquizofrenia que preencham os critérios de inclusão. Os tratamentos devem ser feitos com um medicamento de cada vez (monoterapia), de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. Em caso de falha terapêutica (definida como o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (British Psychiatric Rating Scale - BPRS) (142-144), uma segunda tentativa com algum outro antipsicótico deverá ser feita.

Caso haja intolerância por efeitos extrapiramidais, estarão indicados, após ajuste de dose, biperideno ou propranolol (1). No caso de persistência dos efeitos mesmo depois dessa alternativa, estará indicada a substituição por outro antipsicótico com menor perfil de efeitos extrapiramidais, como olanzapina, quetiapina ou ziprasidona. Recomenda-se a avaliação dos sintomas extrapiramidais pelas escalas Simpson – Angus Rating Scale (SAS), Barnes Akathisia Rating Scale e Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) (145-147). Os sintomas extrapiramidais motores devem descrever a ocorrência de pelo menos um dos seguintes grupos: distonia, discinesia, acatisia e parkinsonismo (tremor, rigidez e bradicinesia). Devem também ter ocorrido nos três primeiros meses de tratamento, normalmente nas primeiras semanas.

No caso de a intolerância a risperidona dever-se ao aumento de prolactina (nível sérico acima de 25 ng/ml nas mulheres e acima de 20 ng/ml nos homens) acompanhado ou não de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações da libido, já haverá indicação de uso de outro antipsicótico. O risco-benefício da troca do antipsicótico deverá ser avaliado pelo médico clínico responsável juntamente com o paciente (1).

A clozapina poderá ser considerada em caso de refratariedade a pelo menos 2 medicamentos utilizados por pelo menos 6 semanas, nas doses adequadas, e se não houver melhora de pelo menos 30% na escala BPRS (142-144). Também pode ser utilizada em caso de risco alto de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa (148-149), mesmo antes de se completarem 6 semanas ou de se observar melhora de 30% nessa mesma escala.

Caso haja intolerância a clozapina por agranulocitose, após sua indicação por refratariedade, a troca poderá ser por olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona, preferencialmente as que não foram utilizadas nos dois tratamentos iniciais (1).

Na impossibilidade de adequada adesão ao uso oral de qualquer dos medicamentos acima (150,151), será indicado um medicamento de depósito, o decanoato de haloperidol.

8.1 FÁRMACOS

- Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg
- Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg
- Ziprasidona: cápsulas de 40 e 80 mg
- Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg
- Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg
- Clorpromazina: comprimidos de 25 e 100 mg; solução oral de 40 mg/mL
- Haloperidol: comprimido de 1 e 5 mg solução oral 2 mg/mL
- Decanoato de haloperidol: solução injetável 50 mg/mL

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO (152,153)

Risperidona

Deve-se iniciar com 1 mg, 2 vezes ao dia, para evitar efeito de primeira dose (bloqueio alfa-adrenérgico). A dose pode ser aumentada em 1 mg, 2 vezes ao dia, até que uma dose-alvo de 6 mg/dia (3 mg, 2 vezes ao dia) seja alcançada no terceiro dia. As doses recomendadas de manutenção são de 3-6 mg/dia (154-156). Se descontinuada, a administração deve ser reiniciada conforme a primeira dose. Em pacientes com insuficiências renal ou hepática, a dose máxima recomendada é de 3 mg/dia. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do medicamento.

Quetiapina

Deve-se iniciar com 25 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, com aumentos de 25-50 mg por dose por



dia, com o objetivo de alcançar 300-600 mg/dia (157). A dose total poderá ser dividida em 2 ou 3 vezes ao dia, devendo ser alcançada entre o quarto e o sétimo dias de tratamento. O ajuste pode ser feito com incrementos (ou diminuição) de 25-50 mg, 2 vezes ao dia, ou num intervalo de 2 dias. A dose máxima situa-se entre 750-800 mg/dia.

Ziprasidona

Deve-se iniciar com 40 mg, 2 vezes ao dia, por via oral, sendo administrados com os alimentos. Aumentos de dose deverão ocorrer em intervalos superiores a 2 dias até a dose máxima de 160 mg/dia (80 mg, 2 vezes ao dia). A dose de manutenção ideal é de 40 mg, administrados 2 vezes ao dia.

Olanzapina

Deve-se iniciar com 5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 5 mg após pelo menos 7 dias até uma dose de 20 mg/dia. Não há evidências de que doses acima de 20 mg/dia em pacientes não refratários sejam mais eficazes (123). Não é necessário ajuste de dose em casos de insuficiências renal ou hepática. Pacientes debilitados fisicamente e emagrecidos deverão receber no máximo 5 mg/dia. Na ocorrência de efeitos adversos graves de clozapina (agranulocitose, cardiopatia e oclusão intestinal), em pacientes refratários, olanzapina poderá ser utilizada até a dose de 30 mg/dia (158-160).

Clozapina

Deve-se iniciar com 12,5 mg à noite. Pode-se aumentar a dose em 25 mg a cada 1 a 2 dias até 300-400 mg/dia. Após 30 dias sem melhora, pode-se aumentar 50 mg a cada 3-4 dias até 800 mg/dia. Doses acima de 400 mg poderão ser fracionadas para aumentar a tolerância do paciente.

Clorpromazina

Deve-se iniciar com doses pequenas, entre 50-100 mg, 2-3 vezes ao dia, para atenuar possíveis efeitos adversos, embora pela meia-vida de 24 horas possa ser administrada 1 vez ao dia. Doses médias variam entre 400-800 mg, sendo 1 g a dose máxima recomendada. Doses abaixo de 150 mg estão relacionadas a maior chance de recidiva (161). O equilíbrio plasmático é alcançado em 2-5 dias de tratamento. Café, cigarro e antiácidos diminuem sua absorção, devendo-se considerar a administração de doses maiores nesses casos.

Haloperidol

Deve-se iniciar com doses fracionadas, embora tenha meia-vida de 24 horas, para minimizar efeitos adversos, até a dose máxima de 15 mg/dia em situações agudas e de 10 mg/dia para manutenção. Doses superiores parecem não ter benefício e aumentam a incidência de efeitos adversos.

Decanoato de haloperidol

Deve-se indicar uma dose entre 150-200 mg/mês para a maioria dos casos, aplicada a cada 4 semanas. Sua meia-vida é de cerca de 3 semanas, levando entre 3-6 meses para a estabilização da concentração plasmática. Por tal motivo, pode-se iniciar em doses superiores (até 400 mg/mês) e com maior frequência (até semanalmente) nos primeiros meses, ou iniciar com doses usuais e suplementar com haloperidol oral até a dose máxima de 15 mg/dia, conforme a tolerância, principalmente no primeiro mês.

Para todos os medicamentos, obtida a melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dose na manutenção e acompanhamento clínico e psiquiátrico, com escores trimestrais (escala BPRS-A).

Para o tratamento dos efeitos extrapiramidais, o biperideno poderá ser utilizado na dose de 1 a 16 mg, divididos em 1 a 4 administrações ao dia, dependendo da intensidade dos sintomas. O propranolol também poderá ser utilizado para esta finalidade, na dose de 40 a 160mg, divididos em 2 a 3 administrações ao dia.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Situações especiais:

- Discinesia tardia e tentativa de suicídio: substituir o medicamento em uso por clozapina (148,149);
- Má adesão ao tratamento: substituir o medicamento em uso por decanoato de haloperidol

(91,95,150,151); e

- Comorbidades clínicas iniciadas após o uso: hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, diabetes melito (DM), desenvolvimento de síndrome metabólica (se em uso de olanzapina e quetiapina, considerar a substituição do medicamento em uso por ziprasidona (162-164).

Risperidona

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 semanas de uso de dose máxima, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos intoleráveis, hiperprolactinemia ou sintomas extrapiramidais resistentes ao tratamento com biperideno ou propanolol ou gravidez/lactação.

Olanzapina e quetiapina

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 semanas de uso de até 20 mg/dia (olanzapina) ou de 800 mg/dia (quetiapina), não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos intoleráveis, ganho de peso com desenvolvimento de obesidade (IMC acima de 30 kg/m²), cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM, resistência insulínica ou gravidez/lactação.

Ziprasidona

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 semanas de uso de até 160 mg/dia, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos intoleráveis.

Clozapina

Em função do mecanismo de ação diferente (mais lento) deste fármaco, terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 meses de uso de 300-800 mg/dia, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (escalas) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos como convulsões, citopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm³ ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³) ou conforme avaliação médica especializada. O paciente que, por qualquer das razões acima, tiver de interromper o uso de clozapina, poderá iniciar tratamento com quetiapina, ziprasidona, olanzapina ou risperidona.

Haloperidol e clorpromazina

Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após 6 semanas de uso de 300-1.000 mg/dia de clorpromazina ou 5-15 mg de haloperidol, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações ou apresentar distonia significativa, extrapiramidalismo ou efeitos adversos intoleráveis.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A melhora clínica é definida como uma diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A (142-144).

9 MONITORIZAÇÃO

Antes do início do tratamento com qualquer um dos medicamentos, é obrigatória a avaliação dos seguintes aspectos: idade, medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal e do quadril), três medidas de pressão arterial em datas diferentes, dosagens de colesterol total e frações, triglicerídios e glicemia de jejum. Deve-se registrar também a história familiar ou prévia de síndrome neuroléptica maligna, distonia/discinesia, tentativa de/risco de suicídio, obesidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito e outras comorbidades clínicas.

Para monitorização dos efeitos adversos, devem ser repetidas as medidas antropométricas e de pressão arterial em 3, 6 e 12 meses. Os exames laboratoriais (perfil lipídico e glicemia de jejum) devem ser refeitos em 3 e 12 meses. Após, a monitorização deve ser repetida anualmente (1,162,165,166).



Em caso de alteração, uma avaliação com clínico deverá ser feita e o risco-benefício discutido em conjunto com a família e o paciente.

A dosagem do nível sérico de prolactina deverá ser solicitada sempre que houver relato de sintomas compatíveis com alterações hormonais, como diminuição da libido, alterações menstruais, impotência e galactorreia.

Devem ser observadas as contraindicações relativas e considerado o risco-benefício de cada um dos medicamentos.

Risperidona

Pode relacionar-se a síndrome neuroléptica maligna; discinesia tardia; prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma; doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponha à hipotensão ortostática; 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 ou lactação; idade inferior a 18 anos; hiperprolactinemia.

Quetiapina

Pode relacionar-se a doença de Alzheimer; pacientes portadores ou com história de câncer de mama; doenças cardiovasculares; doenças cerebrovasculares; condições que predisponham à hipotensão (desidratação e hipovolemia); insuficiência hepática ou renal; hipotireoidismo; história de convulsões; catarata; doença de Parkinson com falência autonômica periférica; obesidade, cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM ou resistência insulínica (síndrome metabólica) que exigem consentimento, por escrito, do médico assistente, dando ciência da avaliação do risco-benefício no paciente. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade do uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento.

Ziprasidona

Pode relacionar-se a história de cardiopatia, especialmente arritmias; hipertensão arterial sistêmica aumentando o efeito de anti-hipertensivos; doença de Parkinson (apesar de apresentar baixa incidência de efeitos extrapiramidais, pode antagonizar os efeitos de levodopa e de agonistas dopaminérgicos); condições que indiquem a presença de torsade de pointes como tonturas, palpitações e síncope; história de uso de drogas de abuso e dependência química; hipotensão postural; uso concomitante de fármacos potencialmente capazes de produzir desequilíbrio hidroeletrólítico; risco de convulsões em pacientes com histórico de epilepsia, traumatismo craniano, lesões cerebrais, alcoolismo ou uso concomitante de fármacos que reduzam o limiar convulsivante. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade do 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 de ziprasidona durante a lactação.

Olanzapina

Pode associar-se a pacientes portadores ou com história de tumor cerebral, epilepsia ou condições que diminuam o limiar convulsivante; pacientes portadores ou com história de câncer de mama; glaucoma; íleo paralítico ou história de íleo paralítico; hiperplasia prostática significativa; doença cardíaca ou cerebrovascular ou condições que predisponham a hipotensão; risco de pneumonia de aspiração; risco de suicídio; história de síndrome neuroléptica maligna; gravidez ou situação potencial de gravidez ou lactação; idade inferior a 18 anos; obesidade, cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM ou resistência insulínica (síndrome metabólica) que exigem consentimento, por escrito, do médico assistente, dando ciência da avaliação do risco-benefício no paciente.

Clozapina

Pode associar-se a epilepsia precedendo o diagnóstico de esquizofrenia para pacientes com convulsões ou retardo mental, devendo ser incluído, obrigatoriamente, parecer de um neurologista (parecer favorável permite a entrada ou a manutenção do paciente no Protocolo). Recomenda-se a realização de hemograma completo a intervalos semanais e a cada aumento de dose nas primeiras 18 semanas de tratamento e a intervalos

mensais ao longo de todo o tempo de tratamento; citopenia caracterizada por leucopenia (leucócitos totais abaixo de $3.000/\text{mm}^3$ ou neutrófilos abaixo de $1.500/\text{mm}^3$) ou por plaquetopenia (contagem de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$) para pacientes com citopenia, casos em que o medicamento deve ser suspenso e tanto a inclusão no Protocolo quanto a continuidade do tratamento deverão ser avaliadas por hematologista; risco grave de suicídio (o medicamento somente pode ser dispensado para o responsável legal, com registro claro de alerta para a dose letal (2,5 g); durante a lactação ou em situações em que a gravidez não pode ser adequadamente prevenida, o tratamento deve ser evitado, casos em que se recomendam a avaliação do risco-benefício e a suspensão da lactação se necessário.

Haloperidol

Pode associar-se a alergia ao fármaco; depressão grave do sistema nervoso central; coma; doença pulmonar obstrutiva crônica; síndrome de Sjögren, transtornos convulsivos; diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina; bexiga neurogênica; hipertrofia de próstata; gravidez e amamentação; doença de Parkinson.

Clorpromazina

Pode associar-se a depressão grave do sistema nervoso central; estados comatosos; doença cardiovascular grave; angina pectoris; glaucoma de ângulo fechado; doença de Parkinson; úlcera péptica; retenção urinária; síndrome de Reye; síndrome neuroléptica maligna; doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponha a hipotensão ortostática; diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina; insuficiência hepática; história de convulsão ou epilepsia; história de tumor cerebral; hiperprolactinemia, antecedentes de discrasias sanguíneas.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento da esquizofrenia não tem tempo determinado. O período de reavaliação é de 6 meses, ocasião em que o médico avaliará a efetividade e a segurança do tratamento. A duração indeterminada segue apoiada por um estudo de meta-análise avaliando o efeito da suspensão do uso da clorpromazina em pacientes esquizofrênicos estáveis. Estudos prévios mostravam que 25% dos pacientes com apenas um quadro psicótico não têm mais episódio depois de tratada a crise. Avaliados 10 estudos, com 1.042 pacientes estáveis com esquizofrenia, foi evidenciado que aqueles que permaneceram em uso de clorpromazina, em curto, médio e longo prazos, tiveram menos chance de ter uma recidiva comparados com os do grupo que suspendeu o uso (167). Uma meta-análise também avaliou o uso em geral de antipsicóticos em tratamentos de manutenção para esquizofrenia após 1 ano contra placebo. Houve evidência de benefícios em diferentes desfechos (168,169).

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

O atendimento dos pacientes deve seguir critérios, normas e diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde para a Rede de Atenção à Saúde Mental.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento. Devem também ser observadas as condições de boa adesão e acompanhamento contínuo apresentadas pelo paciente e seu familiar (ou responsável legal).

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Psychopharmacology Algorithm Project. Disponível em: www.ipap.org. Acesso em: 15 Maio 2010.



2. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.
3. American Psychiatric Association. Diretrizes do tratamento da esquizofrenia. Formulação e implementação de um plano terapêutico. Porto Alegre: Artes Médica; 2000.
4. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
5. Elkis, Helio. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. Rev. Bras. Psiquiatr. [online]. 2000, vol.22, suppl. pp. 23-26
6. Silva RC. Esquizofrenia: uma revisão. Psicol USP. 2006;17(4):263-85.
7. Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(Suppl 1):15-7.
8. Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França J, Fernandes J, Andreoli S, et al. Estudo multicêntrico de morbidade mental psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo e Porto Alegre). Revista ABP/APAL. 1992;14:93-104.
9. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2002;37(7):316-25.
10. World Health Organization. The world health report 2001 - Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
11. Candiago RH, Belmonte de Abreu P. Use of Datasus to evaluate psychiatric inpatient care patterns in Southern Brazil. Rev Saude Publica. 2007;41(5):821-9.
12. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009;166(2):152-63.
13. Painuly N, Chakrabarti S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis. J ECT. 2006;22(1):59-66.
14. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD000076.
15. Rabheru K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? J ECT. 2012;28(1):39-47.
16. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2007;68(3):416-21.
17. Diabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2010;71(4):411-8.
18. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. J Clin Psychiatry. 2010;71(7):873-84.
19. Blumberger DM, Fitzgerald PB, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory symptoms in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2010;23(2):85-90.
20. Chisholm D, Gureje O, Saldivia S, Villalon Calderon M, Wickremasinghe R, Mendis N, et al. Schizophrenia treatment in the developing world: an interregional and multinational cost-effectiveness analysis. Bull World Health Organ. 2008;86(7):542-51.
21. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD004028.
22. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD004028.
23. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? J Clin Psychiatry. 2002;63(3):218-24.
24. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database of Syst Rev. 2007; (3): CD001258.
25. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):177-86.
26. Chua WL, de Izquierdo SA, Kulkarni J, Mortimer A. Estrogen for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD004719.
27. Sepehry AA, Potvin S, Elie R, Stip E. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the

- negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(4):604-10.
28. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005581.
 29. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res*. 2005;80(1):85-97.
 30. Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006391.
 31. Irving CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2006;(3):CD001257.
 32. Jaskiw GE, Popli AP. A meta-analysis of the response to chronic L-dopa in patients with schizophrenia: therapeutic and heuristic implications. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;171(4):365-74.
 33. Singh V, Singh SP, Chan K. Review and meta-analysis of usage of ginkgo as an adjunct therapy in chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(2):257-71.
 34. Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA, Avila R, Steffens DC, Bottino CM. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. *CNS Drugs*. 2010;24(4):303-17.
 35. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD007967.
 36. Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD003730.
 37. Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, et al. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(4):406-12.
 38. Punnoose S, Belgamwar MR. Nicotine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004838.
 39. Elias A, Kumar A. Testosterone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006197.
 40. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):179-85.
 41. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(4):414-9.
 42. Hecht EM, Landy DC. Alpha-2 receptor antagonist add-on therapy in the treatment of schizophrenia; a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2012;134(2-3):202-6.
 43. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011;25(10):859-85.
 44. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Schmidt F, Lewis R, et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD006752.
 45. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006628.
 46. Kane JM, Lauriello J, Laska E, Di Marino M, Wolfgang CD. Long-term efficacy and safety of iloperidone: results from 3 clinical trials for the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2 Suppl 1):S29-35.
 47. Weiden PJ, Cutler AJ, Polymeropoulos MH, Wolfgang CD. Safety profile of iloperidone: a pooled analysis of 6-week acute-phase pivotal trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2 Suppl 1):S12-9.
 48. Bagnall A, Fenton M, Kleijnen J, Lewis R. Molindone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD002083.
 49. Abhijnhan A, Adams CE, David A, Ozbilen M. Depot fluspirilene for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD001718.
 50. Leucht S, Hartung B. Perazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD002832.
 51. Citrome L. Iloperidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly commercialised second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2009;63(8):1237-48.
 52. DeSilva P, Fenton M, Rathbone J. Zotepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*.



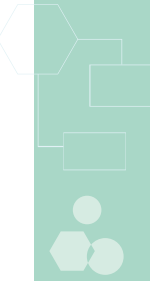
- 2006;(4):CD001948.
53. Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD001715.
 54. Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD006628.
 55. Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003443.
 56. David A, Quraishi S, Rathbone J. Depot perphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2005;(3):CD001717.
 57. Quraishi S, David A. Depot flupenthixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2000;(2):CD001470.
 58. Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, et al. Loxapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD001943.
 59. Leucht S, Hartung B. Benperidol for schizophrenia. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2005;(2):CD003083.
 60. Purgato M, Adams CE. Bromperidol decanoate (depot) for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD001719.
 61. Klemp M, Tvette IF, Skomedal T, Gaasemyr J, Natvig B, Aursnes I. A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(6):698-704.
 62. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ.* 2000;321(7273):1371-6.
 63. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2003;361(9369):1581-9.
 64. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(6):553-64.
 65. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2003;160(7):1209-22.
 66. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(2):192-208.
 67. Davis JM, Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 2005;20(1):7-14.
 68. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-23.
 69. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):611-22.
 70. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CULASS 1). *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(10):1079-87.
 71. Citrome L, Stroup TS. Schizophrenia, Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) and number needed to treat: how can CATIE inform clinicians? *Int J Clin Pract.* 2006;60(8):933-40.
 72. Martin JL, Perez V, Sacristan M, Rodriguez-Artalejo F, Martinez C, Alvarez E. Meta-analysis of drop-out rates in randomised clinical trials, comparing typical and atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2006;21(1):11-20.
 73. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet.* 2008;371(9618):1085-97.
 74. Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O, Davidov O. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. *Schizophr Bull.* 2009;35(4):775-88.
 75. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation

- antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9657):31-41.
76. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;8(3):457-72.
 77. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004;55(10):1013-22.
 78. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):633-47.
 79. Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005580.
 80. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2003;(4):CD004410.
 81. Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(3):141-8.
 82. Kennedy E, Kumar A, Datta SS. Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD004027.
 83. Arunpongpaissal S, Ahmed I, Aqeel N, Suchat P. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD004162.
 84. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009;35(2):443-57.
 85. Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD007779.
 86. Rathbone J, McMonagle T. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2007;(3):CD001949.
 87. Fenton M, Rathbone J, Reilly J, Sultana A. Thioridazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD001944.
 88. Marques LO, Soares BG, Lima MS. Trifluoperazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;1(1):CD003545.
 89. Adams CE, Awad G, Rathbone J, Thornley B. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD000284.
 90. Matar HE, Almerie MQ. Oral fluphenazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006352.
 91. David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2005;(1):CD000307.
 92. Irving CB, Adams CE, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD003082.
 93. Schulz SC, Thomson R, Brecher M. The efficacy of quetiapine vs haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy. *Schizophr Res*. 2003;62(1-2):1-12.
 94. Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. 2008;(1):CD004278.
 95. Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2000;(2):CD001361.
 96. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006569.
 97. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004578.
 98. Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD005474.

99. Gibson RC, Fenton M, Coutinho ES, Campbell C. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3(3):CD000525.
100. Coutinho E, Fenton M, Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2000;(2):CD001164.
101. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001359.
102. Jayaram MB, Hosalli P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD005237.
103. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup TS. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005237.
104. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD006654.
105. Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD001720.
106. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7 Suppl 1:S15-20.
107. Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):180-90.
108. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006624.
109. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD001357.
110. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006625.
111. Buckley PF. Maintenance treatment for schizophrenia with quetiapine. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(2):121-4.
112. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD000967.
113. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD008296.
114. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006627.
115. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001945.
116. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;36(3):448-9.
117. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006918.
118. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004161.
119. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000440.
120. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD002306.
121. Soares BG, Lima MS. Penfluridol for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD002923.
122. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD006633.
123. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001162.
124. Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD008125.
125. Omori IM, Wang J. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007811.
126. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2008;(3):CD006617.
127. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD000059.
 128. 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(4):518-26.
 129. Moncrieff J. Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a re-examination. *Br J Psychiatry.* 2003;183:161-6.
 130. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry.* 2006;163(4):600-10.
 131. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2006;32(4):715-23.
 132. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000966.
 133. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006324.
 134. Oh PI, Iskudjian M, Addis A, Lanctot K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. *Can J Clin Pharmacol.* 2001;8(4):199-206.
 135. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull.* 2009;35(2):458-68.
 136. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(2):198-204.
 137. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(6):350-5.
 138. Zink M. Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(6):409-15.
 139. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(1):15-24.
 140. Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005962.
 141. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2009;109(1-3):10-4.
 142. Elkis H, Alves T, Eizenman I. Reliability and validity of the Brazilian version of the BPRS Anchored. *Schizophr Res.* 1999;36:7.
 143. 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). *J Bras Psiquiatr.* 1996;45:43-9.
 144. Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CR, 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. *Rev ABP-APAL.* 1994;16(2):63-8.
 145. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones B. Extrapyramidal Symptom Rating Scale. *Can J Neurol Sci.* 1980;7:233-9.
 146. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry.* 1989;154:672-6.
 147. Guy WA. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology.* Washington: U.S. Public Health Service; 1976:534-537.

148. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.
149. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;73(2-3):139-45.
150. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2001;179:290-9.
151. Knapp M, Ilson S, David A. Depot antipsychotic preparations in schizophrenia: the state of the economic evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):135-40.
152. DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. São Paulo: Editora de Publicações Científicas; 2009.
153. Cordioli AV. Psicofármacos: consulta rápida. 3º ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 2004.
154. Li C, Xia J, Wang J. Risperidone dose for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007474.
155. Ezewuzie N, Taylor D. Establishing a dose-response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2006;20(1):86-90.
156. Kim CY, Shin YW, Joo YH, Hong JP, Lee GH, Choi SK. Risperidone dosing pattern and clinical outcome in psychosis: an analysis of 1713 cases. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(7):887-93.
157. Sparshatt A, Jones S, Taylor D. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs*. 2008;22(1):49-68; discussion 69-72.
158. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(2):274-85.
159. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*. 2008;63(5):524-9.
160. Citrome L, Kantrowitz JT. Olanzapine dosing above the licensed range is more efficacious than lower doses: fact or fiction? *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):1045-58.
161. Liu X, De Haan S. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD007778.
162. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(2):267-72.
163. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res*. 2004;71(2-3):195-212.
164. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD006629.
165. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008;192(6):406-11.
166. Cavazzoni P, Mukhopadhyay N, Carlson C, Breier A, Buse J. Retrospective analysis of risk factors in patients with treatment-emergent diabetes during clinical trials of antipsychotic medications. *Br J Psychiatry Suppl*. 2004;47:S94-101.
167. Almerie MQ, Alkhateeb H, Essali A, Matar HE, Rezk E. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD006329.
168. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063-71.
169. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD008016.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

RISPERIDONA, QUETIAPINA, ZIPRASIDONA, OLANZAPINA, CLOZAPINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina**, indicadas para o tratamento da **esquizofrenia**.

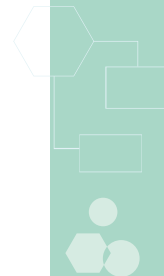
Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes benefícios:

- redução dos sintomas e da frequência das crises;
- redução das internações hospitalares

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

- **clozapina**: medicamento classificado na gestação como categoria B (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê é muito improvável);
- **risperidona, quetiapina, ziprasidona e olanzapina**: medicamentos classificados 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 do que os riscos);
- **clozapina**: contraindicada nos casos de leucopenia (contagem de células brancas do sangue abaixo de 3.500 células/mm³). São necessários controles periódicos com hemograma (semanal nas primeiras 18 semanas e mensal após);
- **efeitos adversos mais comuns da risperidona**: agitação, nervosismo, alterações de visão, disfunção sexual, tonturas, alterações na menstruação, tremores, movimentos involuntários, insônia, distúrbios urinários, agressividade, diminuição da concentração e da memória, vermelhidão e coceira na pele, fraqueza, cansaço, prisão de ventre, tosse, boca seca, diarreia, sonolência, dor de cabeça, má digestão, náuseas, ganho de peso;
- **efeitos adversos mais comuns da quetiapina**: prisão de ventre, vertigens, sonolência, boca seca, indigestão, aumento de peso, tontura ao levantar;
- **efeitos adversos mais comuns da ziprasidona**: sonolência, insônia, tonturas, pressão baixa, tremores, alterações cardíacas, fraqueza, dor de cabeça, prisão de ventre, boca seca, aumento da salivação, náuseas, vômitos, nervosismo, agitação;
- **efeitos adversos mais comuns da olanzapina**: dor de cabeça, sonolência, insônia, agitação, nervosismo, ansiedade, boca seca, tonturas ao levantar, taquicardia, inchaço, amnésia, febre, vermelhidão na pele, inquietação, prisão de ventre, dor abdominal, ganho de peso, aumento do apetite, rigidez na nuca, dores no corpo;
- **efeitos adversos mais comuns da clozapina**: aumento da frequência cardíaca, palpitações, tonturas, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náuseas, vômitos, enjoo, visão turva, aumento de peso, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia);
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.



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

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () risperidona
- () quetiapina
- () ziprasidona
- () olanzapina
- () clozapina

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

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



Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - BPRS Ancorada com sugestão de perguntas

**Versão Ancorada - BPRS-A (Woerner, 1998, trad. Romano e Elkis, 1996) mais
Entrevista Clínica Estruturada**

Paciente:	Número:	Data:
Entrevistador:		Fase:
Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente. Início da entrevista: Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação): Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?		

1	RELATO DO PACIENTE	PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).
	Pergunta-guia	Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?
		0 Não relatado. 1 Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas. 2 Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente fica levemente apreensivo. 3 Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência 4 Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado. 5 Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo. 6 Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.

2	RELATO DO PACIENTE	ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.
	Pergunta-guia	Você está preocupado com alguma coisa? Você tem se sentido tenso ou ansioso a maior parte do tempo? (Quando se sente assim, você consegue saber o porquê? De que forma suas ansiedades ou preocupações afetam o seu dia a dia? Existe algo que ajuda a melhorar essa sensação?)
	0 1 2 3 4 5	0 Não relatado. 1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso. 2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso. 3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso. 4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso 5 Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETRAIMENTO AFETIVO: Deficiência no relacionamento com o entrevistador e na situação da entrevista. Manifestações evidentes dessa deficiência incluem: falta de contato visual (troca de olhares); o paciente não se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual são pontuados deficiências na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	0 Não observado. 1 Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador. 2 Leve: Como acima, porém mais frequente. 3 Moderado: Demonstra dificuldade em encarar o entrevistador, mas ainda parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as questões. 4 Moderadamente grave: Olha fixamente o chão e afasta-se do entrevistador, mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista. 5 Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado. 6 Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação).



4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (por exemplo, associações frouxas, incoerência, fuga de ideias, neologismos). NÃO incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente (por exemplo, “meus pensamentos estão voando”, “não consigo manter o pensamento”, “meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de observações feitas durante a entrevista.
		0 Não observado. 1 Muito leve: Levemente vago, todavia de significação clínica duvidosa. 2 Leve: Frequentemente vago, mas é possível prosseguir a entrevista. 3 Moderado: Ocasionalmente faz afirmações irrelevantes, uso infrequente de neologismos ou associações moderadamente frouxas. 4 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente. 5 Grave: Desordem formal do pensamento presente a maior parte da entrevista, tornando-a muito difícil. 6 Muito grave: Muito pouca informação coerente pode ser obtida.
5	RELATO DO PACIENTE	SENTIMENTOS DE CULPA: Preocupação ou remorso desproporcional pelo passado. Pontuar a partir das experiências subjetivas de culpa evidenciadas por meio de relato verbal. Não inferir sentimentos de culpa a partir de depressão, ansiedade ou defesas neuróticas.
	Pergunta-guia	Nos últimos dias você tem se sentido um peso para sua família ou colegas? Você tem se sentido culpado por alguma coisa feita no passado? Você acha que o que está passando agora é um tipo de castigo? (Por que você acha isso?)
		0 Não relatado. 1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente culpado. 2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente culpado ou frequentemente se sente levemente culpado. 3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito culpado ou frequentemente se sente moderadamente culpado. 4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito culpado. 5 Grave: Sente-se muito culpado a maior parte do tempo ou apresenta delírio de culpa encapsulado. 6 Muito grave: Apresenta sentimento de culpa angustiante e constante ou delírios de culpa disseminados.
6	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	TENSÃO: Avaliar inquietação motora (agitação) observada durante a entrevista. Não pontuar a partir de experiências subjetivas relacionadas pelo paciente. Desconsiderar patogênese presumida (por exemplo, discinesia tardia).

	0 Não observado. 1 Muito leve: Fica ocasionalmente agitado. 2 Leve: Fica frequentemente agitado. 3 Moderado: Agita-se constantemente ou frequentemente; torce as mãos e puxa a roupa. 4 Moderadamente grave: Agita-se constantemente; torce as mãos e puxa a roupa. 5 Grave: Não consegue ficar sentado, isto é, precisa andar. 6 Muito grave: Anda de maneira frenética.
7	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE MANEIRISMOS E POSTURA: Comportamento motor incomum ou não natural. Pontuar apenas anormalidade de movimento. NÃO pontuar aqui simples aumento da atividade motora. Considerar frequência, duração e grau do caráter bizarro. Desconsiderar patogênese presumida.
	0 Não observado. 1 Muito leve: Comportamento estranho, mas de significação clínica duvidosa (por exemplo, um riso imotivado ocasional, movimentos de lábio infrequentes). 2 Leve: Comportamento estranho, mas não obviamente bizarro (por exemplo, às vezes balança a cabeça ritmadamente de um lado para outro, movimento os dedos de maneira anormal intermitentemente). 3 Moderado: Adota posição de ioga por um breve período, às vezes põe a língua para fora, balança o corpo. 4 Moderadamente grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado. 5 Grave: Como acima, porém mais frequente, intenso ou disseminado. 6 Muito grave: Postura bizarra durante a maior parte da entrevista, movimentos anormais constantes em várias áreas do corpo.
8	RELATO DO PACIENTE IDEIAS DE GRANDEZA: Autoestima (autoconfiança) exagerada ou apreciação desmedida dos próprios talentos, poderes, habilidades, conquistas, conhecimento, importância ou identidade. NÃO pontuar mera qualidade grandiosa de alegações (por exemplo, “sou o pior pecador do mundo”, “todo o país está tentando me matar”) a menos que a culpa/persecutoriedade esteja relacionada a algum atributo especial exagerado do indivíduo. O paciente deve declarar atributos exagerados; se negar talentos, poderes, etc., mesmo que afirme que outros digam que ele possui tais qualidades, este item não deve ser pontuado. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm tido inveja de você? Você tem acreditado que tenha alguma coisa importante para fazer no mundo?



	0 Não relatado. 1 Muito leve: É mais confiante do que a maioria, mas isso é apenas de possível significância clínica. 2 Leve: Autoestima definitivamente aumentada ou talentos exagerados de modo levemente desproporcional às circunstâncias. 3 Moderado: Autoestima aumentada de modo claramente desproporcional às circunstâncias, ou suspeita-se de delírio de grandeza. 4 Moderadamente grave: Um único (e claramente definido) delírio de grandeza encasulado ou múltiplos delírios de grandeza fragmentários (claramente definidos). 5 Grave: Um único e claro delírio / sistema delirante ou múltiplos e claros delírios de grandeza com os quais o paciente parece preocupado. 6 Muito grave: Como acima, mas a quase totalidade da conversa é dirigida aos delírios de grandeza do paciente.
9	RELATO DO PACIENTE HUMOR DEPRESSIVO: Relato subjetivo de sentimento de depressão, tristeza, “estar na fossa”, etc. Pontuar apenas o grau de depressão relatada. Não pontuar inferências de depressão feitas a partir de lentificação geral e queixas somáticas. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia Como tem estado seu humor (alegre, triste, irritável)? Você acredita que pode melhorar? (Como esse sentimento tem afetado seu dia a dia?)
	0 Não relatado. 1 Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente deprimido. 2 Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente deprimido ou frequentemente se sente levemente deprimido. 3 Moderado: Ocasionalmente se sente muito deprimido ou frequentemente se sente moderadamente deprimido. 4 Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito deprimido. 5 Grave: Sente-se muito deprimido a maior parte do tempo. 6 Muito grave: Sente-se muito deprimido quase todo o tempo.
10	RELATO DO PACIENTE HOSTILIDADE: Animosidade, desprezo, agressividade, desdém por outras pessoas fora da situação da entrevista. Pontuar somente a partir de relato verbal de sentimentos e atos do paciente em relação aos outros. Não inferir hostilidade a partir de defesas neuróticas, ansiedade ou queixas somáticas.
	Pergunta-guia Nos últimos dias você tem estado impaciente ou irritável com as outras pessoas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou quebrar objetos?)

		0 Não relatado. 1 Muito leve: Ocasionalmente sente um pouco de raiva. 2 Leve: Frequentemente sente um pouco de raiva ou ocasionalmente sente raiva moderada. 3 Moderado: Ocasionalmente sente muita raiva ou frequentemente sente raiva moderada. 4 Moderadamente grave: Frequentemente sente muita raiva. 5 Grave: Expressou sua raiva tomando-se verbal ou fisicamente agressivo em uma ou duas ocasiões. 6 Muito grave: Expressou sua raiva em várias ocasiões.
11	RELATO DO PACIENTE	DESCONFIANÇA: Crença (delirante ou não) de que outros têm agora ou tiveram no passado intenções discriminatórias ou maldosas em relação ao paciente. Pontuar apenas se o paciente relatar verbalmente desconfianças atuais, quer elas se refiram a circunstâncias presentes ou passadas. Pontuar a partir da informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Pergunta-guia	Você tem tido a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você tem achado que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçado para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)
		0 Não relatado. 1 Muito leve: Raras circunstâncias de desconfiança que podem ou não corresponder à realidade. 2 Leve: Situações de desconfiança ocasionais que definitivamente não correspondem à realidade. 3 Moderado: Desconfiança mais frequente ou ideias de referência passageiras. 4 Moderadamente grave: Desconfiança disseminada ou ideias de referência frequentes. 5 Grave: Claros delírios de perseguição ou referência não totalmente disseminados (por exemplo, um delírio encapsulado). 6 Muito grave: Como acima, porém mais abrangente, frequente ou intenso.
12	RELATO DO PACIENTE	COMPORTEAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar “vozes na minha cabeça” ou “visões em minha mente” a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.

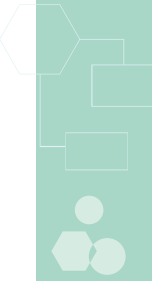


Pergunta-guia	Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via - luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)
0 1 2 3 4 5 6	0 Não relatado. 1 Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação. 2 Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias. 3 Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vozes travam uma longa conversa). 4 Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo. 5 Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho). 6 Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
0 1 2 3 4 5 6	0 Não observado. 1 Muito leve: Significação clínica duvidosa. 2 Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos. 3 Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada. 4 Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente. 5 Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta. 6 Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.

	0 Não observado. 1 Muito leve: Não parece motivado. 2 Leve: Parece evasivo em certos assuntos. 3 Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente. 4 Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista. 5 Grave: Recusa-se a responder a algumas questões. 6 Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.
15	RELATO DO PACIENTE ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO (DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
	Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?
	0 Não relatado. 1 Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio. 2 Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais). 3 Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento. 4 Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento. 5 Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligência responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus). 6 Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).
16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por <i>deficits</i> na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.



	0 Não observado. 1 Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção. 2 Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada. 3 Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente. 4 Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada). 5 Grave: Profundo achatamento de afeto. 6 Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.
17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaniaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 Não observado. 1 Muito leve: Significação clínica duvidosa. 2 Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo. 3 Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo. 4 Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico. 5 Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista. 6 Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.
18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	Pergunta-guia Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico.) Reentrevista: Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?



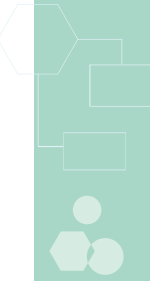
0	Não observado.
1	Muito leve: Parece um pouco confuso.
2	Leve: Indica 2003 quando é na verdade 2004.
3	Moderado: Indica 1992.
4	Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está.
5	Grave: Não faz ideia de onde está.
6	Muito grave: Não sabe quem é.



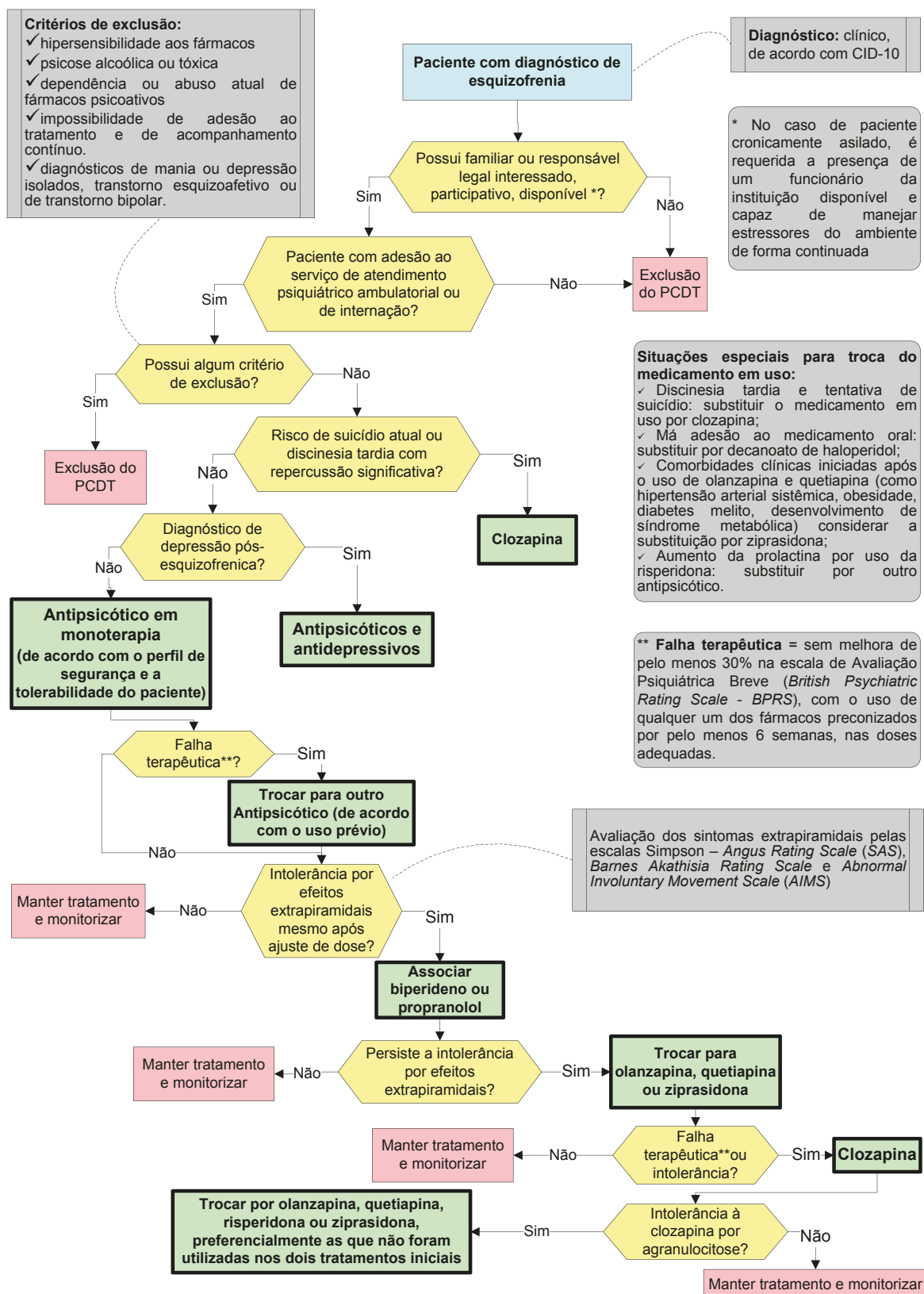
Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica – BPRS
Folha de Respostas

Paciente	Idade	Sexo
Escore: 0 (Não relatado), 1 (Muito leve), 2 (Leve), 3 (Moderado), 4 (Moderadamente grave), 5 (Grave), 6 (Muito grave)		

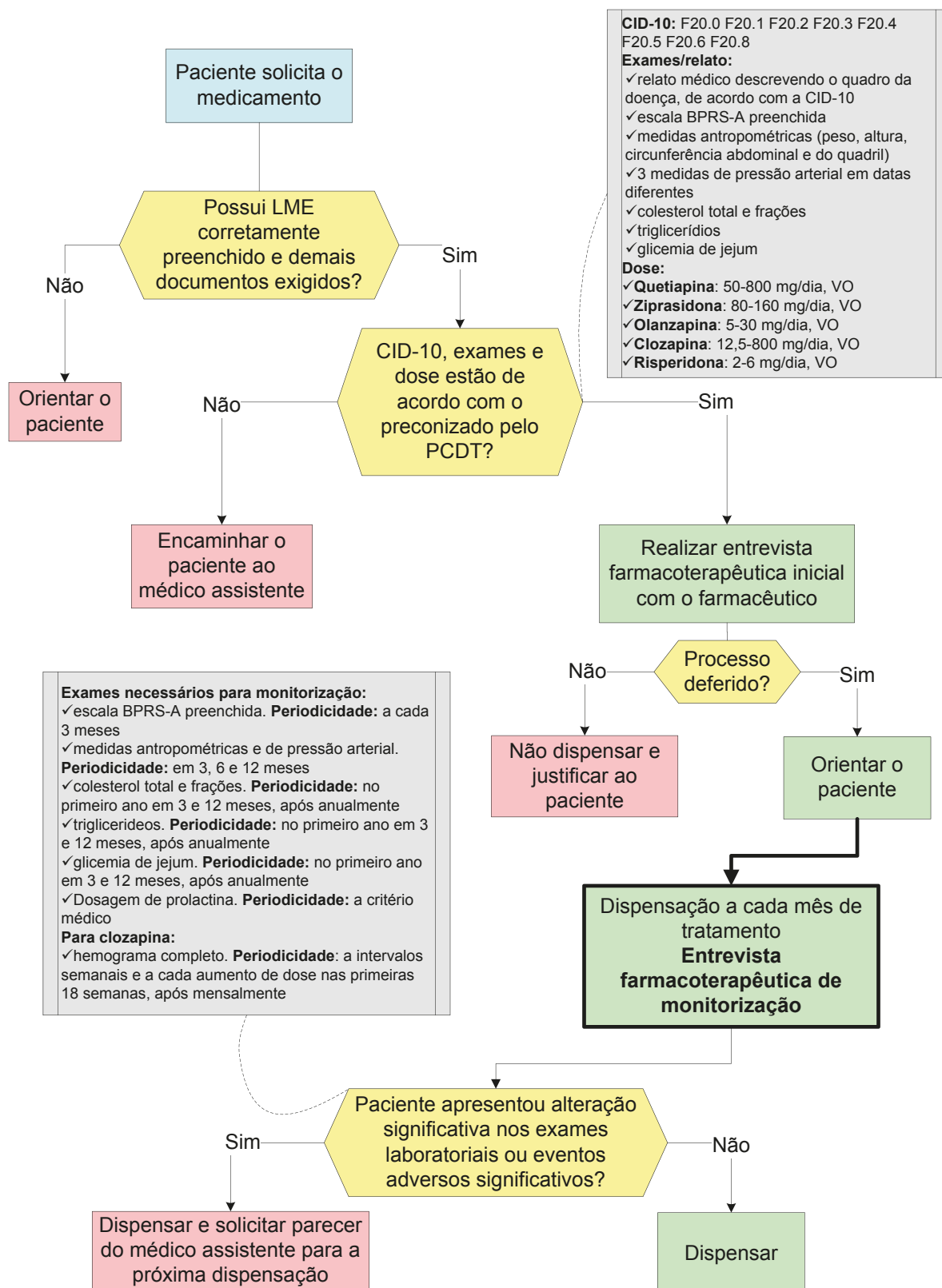
Data	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore
1. Preocupação somática										
2. Ansiedade										
3. Retraimento afetivo										
4. Desorganização conceitual										
5. Sentimentos de culpa										
6. Tensão										
7. Maneirismos e postura										
8. Ideias de grandeza										
9. Humor depressivo										
10. Hostilidade										
11. Desconfiança										
12. Comportamento alucinatório (alucinações)										
13. Retardamento psicomotor / motor										
14. Falta de cooperação com a entrevista										
15. Alteração de conteúdo do pensamento(delírios)										
16. Afeto embotado										
17. Excitação										
18. Desorientação										
Escore Total										



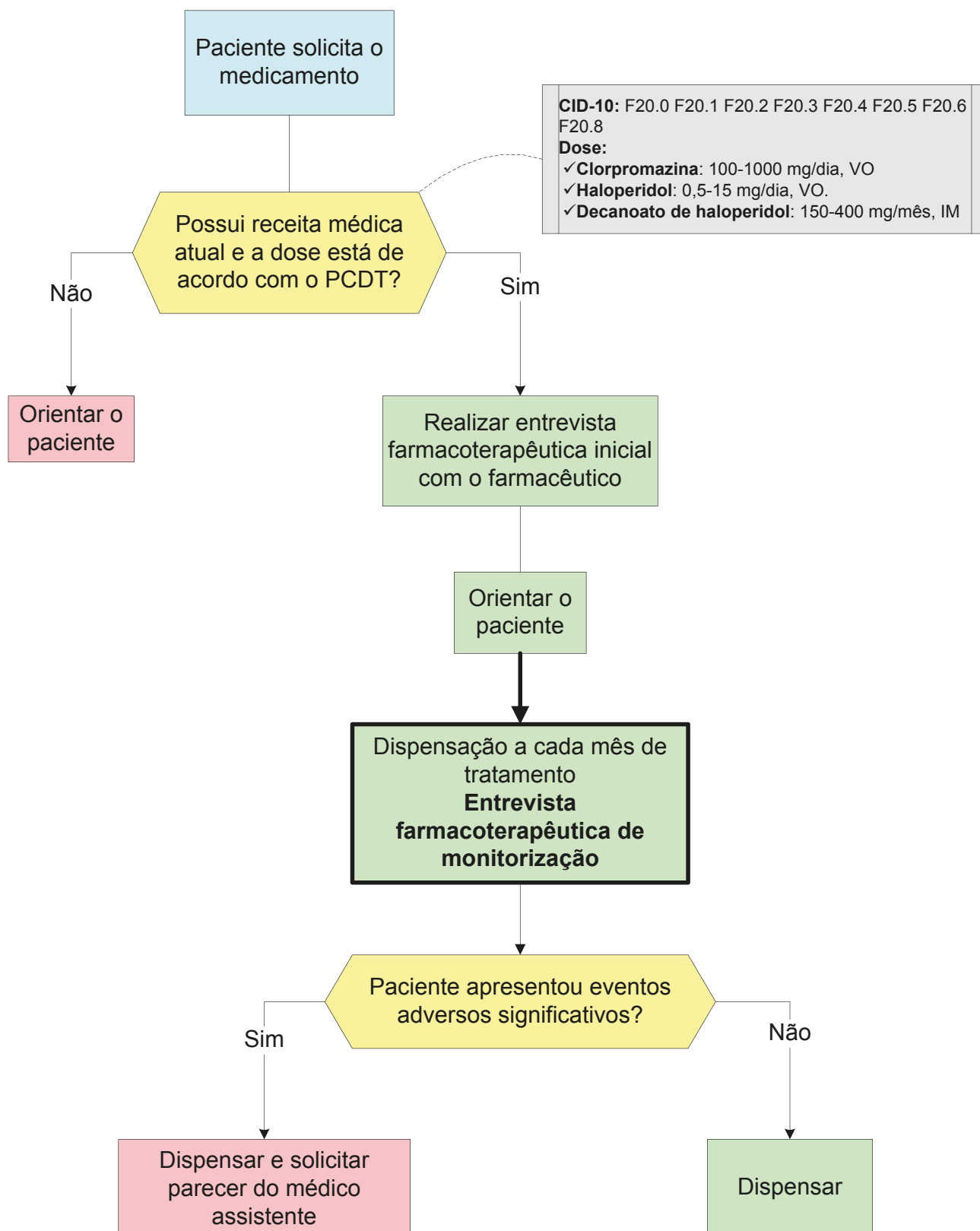
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ESQUIZOFRENIA

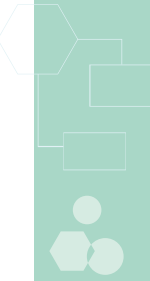


FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE QUETIAPINA, ZIPRASIDONA, OLANZAPINA, CLOZAPINA E RISPERIDONA ESQUIZOFRENIA



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CLORPROMAZINA, HALOPERIDOL E DECANOATO DE HALOPERIDOL ESQUIZOFRENIA





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

ESQUIZOFRENIA

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Possui familiar ou responsável legal interessado, participativo, disponível?

☐ não → excluir do protocolo

☐ sim → Quem? _____

2.2 Qual o tipo de esquizofrenia?

☐ Esquizofrenia paranoide

☐ Esquizofrenia hebefrênica

☐ Esquizofrenia catatônica

☐ Esquizofrenia indiferenciada

☐ Depressão pós-esquizofrênica

☐ Esquizofrenia residual

☐ Esquizofrenia simples

☐ Outras esquizofrenias

2.3 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

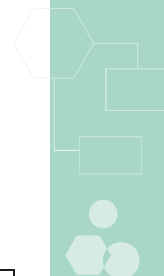
2.5 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

☐ não



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Medidas antropométricas

	Inicial	3° mês	6° mês	12° mês
Data				
Peso				
Altura				
Circunferência abdominal				
Circunferência do quadril				

Pressão arterial

	Inicial			3° mês	6° mês	12° mês
Data						
Pressão arterial						

Exames laboratoriais

	Inicial	3° mês	12° mês
Data prevista			
Data			
Colesterol total			
HDL			
LDL			
Triglicerídeos			
Glicemia de jejum			

Para clozapina

	Inicial	1° sem	2° sem	3° sem	4° sem	5° sem
Data prevista						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						

	6° sem	7° sem	8° sem	9° sem	10° sem	11° sem
Data prevista						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						



	12° sem	13° sem	14° sem	15° sem	16° sem	17° sem	18° sem
Data prevista							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							

Escala BPRS-A

	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data					
Escore					

3.1 Apresentou valores alterados?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento

não → Dispensar

3.2 Houve redução de pelo menos 30% no escore da Escala BPRS-A?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento

sim → Dispensar

3.3 Paciente está aderindo o tratamento pela via oral?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para a possibilidade de troca para decanoato de haloperidol

sim → Dispensar .

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → passar para pergunta 3.5

3.5 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (para efeitos extrapiramidais recomenda-se uso de biperideno ou propranolol)

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

ESQUIZOFRENIA

☐ QUETIAPINA ☐ ZIPRASIDONA ☐ OLANZAPINA ☐ CLOZAPINA
☐ CLORPROMAZINA ☐ DECANOATO DE HALOPERIDOL ☐ HALOPERIDOL ☐ RISPERIDONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É um transtorno mental no qual ocorrem vários tipos de sintomas tais como inversão do ciclo de sono, isolamento social, perda de interesse por atividades anteriormente agradáveis, apatia, descuido com a higiene pessoal, ideias bizarras, comportamentos poucos habituais, dificuldades em manter as atividades diárias de trabalho e estudo, delírios, alucinações, pensamento e fala desorganizada, impulsos ou agressividade, entre outros.
- Os sintomas podem variar de pessoa para pessoa, podendo aparecer de forma gradual ou manifestar-se na forma de surtos. Alguns sintomas podem oscilar, aparecer e desaparecer.
- Não existe uma causa única, podendo ter várias causas como quadro psicológico, o ambiente, histórico familiar da doença ou outros transtornos mentais, uso de substâncias psicoativas, entre outros.
- Afeta tanto homens quanto mulheres, geralmente começando na adolescência ou na fase adulta jovem, mas pode começar em idade mais avançada.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos melhoram os sintomas, deixando a pessoa mais “estabilizada” para manter sua vida diária.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas sem mastigar ou abrir com ajuda de um líquido.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- **Risperidona, haloperidol, clorpromazina, clozapina, quetiapina, olanzapina:** tome o comprimido antes, durante ou após as refeições.
- **Ziprasidona:** tome a cápsula junto às refeições.
- Soluções orais de **clorpromazina e haloperidol:** utilizar o número de gotas indicadas pelo médico, misturando com água e cuidando para não gotejar a mais ou a menos.
- 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 para compensar a que foi esquecida.



- **Decanoato de haloperidol:** deve ser aplicado por via intramuscular (normalmente nas nádegas, a cada 4 semanas) por um profissional de saúde devidamente capacitado.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como sonolência, sedação, tonturas, dor de cabeça, cansaço, visão turva, ganho de peso, tremores, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com seu médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

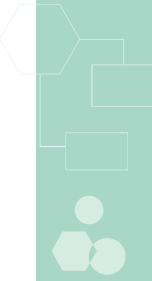
- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou até interromper o tratamento.
- **Para a clozapina:** o acompanhamento por meio de hemogramas deve ser feito com frequência semanal nas primeiras 18 semanas de tratamento e após mensalmente. Isto porque este medicamento pode levar a uma redução significativa das células de defesa e de coagulação do sangue, podendo levar a infecções e sangramentos.

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Estes medicamentos devem ser utilizados sob supervisão de um familiar ou responsável legal interessado, participativo e disponível.
- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida.
- Quando estiver sentado ou deitado, procure não levantar rapidamente para evitar tonturas.
- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.
- **Risperidona:** se ficar muito tempo exposto ao sol e não estiver usando roupas que protegem o corpo, use protetor solar, pois a pele pode ficar mais sensível.
- **Quetiapina:** se ficar muito tempo exposto ao sol, tome bastante líquido para evitar desidratação ou conforme orientação médica.
- **Olanzapina:** durante o tratamento tome bastante água, no mínimo 2 litros por dia, ou conforme orientação médica.
- **Decanoato de haloperidol:** é necessário algum tempo (3 a 9 dias) após a primeira injeção para você sentir os efeitos completos do medicamento.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.



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 DO SUS.



FENILCETONÚRIA

Portaria SAS/MS nº 1.307, de 22 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, a busca foi realizada em 26/05/2010 com os unitermos “Phenylketonurias” [Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh], restringindo-se a artigos em humanos e a tipos ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão e consenso, o que resultou em 108 artigos.

Na base de dados Embase, a busca foi realizada em 05/07/2010 com os unitermos ‘Phenylketonuria’/exp AND ‘Therapy’/ex, restringindo-se a artigos em humanos e a tipos ensaio clínico controlado, meta-análise e revisão sistemática, o que resultou em 60 artigos.

Na Cochrane, foi realizada busca em 27/07/2010. Foram identificadas 14 revisões sistemáticas com o termo “Phenylketonuria”. Destas, apenas 2 abordavam a doença e foram incluídas neste Protocolo. As demais eram sobre outras doenças não relacionadas.

Foram também consultados livros-texto de Genética, Endocrinologia Pediátrica e erros inatos do metabolismo, além do UpToDate, versão 18.1, disponível em www.uptodateonline.com. Outros artigos não indexados também foram incluídos na elaboração deste Protocolo.

Em 10/07/2013 foi feita atualização da busca a partir de 20/07/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “Phenylketonurias” e “Therapeutics” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial” a busca resultou em 5 artigos. Todos os resumos foram avaliados: apenas 1 estudo avaliou a utilização de suplemento pobre em fenilalanina.

Na base de dados Embase foram utilizados os termos “Phenylketonuria” e “therapy” utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed. Das 7 publicações encontradas, 3 foram excluídas por não avaliarem terapia, 1 avaliou o consumo de alguns alimentos e 2 avaliaram medicamentos não disponíveis no país.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e incluído na presente versão do Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

Fenilcetonúria (FNC) é uma doença genética, autossômica recessiva, causada por mutações no gene localizado no cromossomo 12q22-q24, o qual codifica a enzima hepática fenilalanina-hidroxilase (FAH). A ausência ou deficiência desta enzima impede a conversão hepática de fenilalanina (FAL), um dos aminoácidos essenciais e mais comuns do organismo, em tirosina, causando acúmulo de FAL no sangue e em outros tecidos(1-7).

É uma doença metabólica rara, com prevalência global média estimada de 1:10.000 recém-nascidos(8). A incidência varia entre as diferentes nações do mundo e os diferentes grupos étnicos. As maiores taxas são encontradas na Irlanda (1:4.500) e na Turquia (1:2.600), e as menores, na Finlândia, no Japão e na Tailândia (1:200.000, 1:143.000 e 1:212.000, respectivamente)(9,10).

Em 2001, Carvalho(11), em levantamento feito no Brasil por meio do Programa Nacional de Triagem

Consultores: Beatriz Antunes de Mattos, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Andry Fiterman Costa, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

Neonatal (PNTN) do Ministério da Saúde, encontrou uma prevalência de FNC de 1:15.839. Em 2002, a prevalência foi de 1:24.780. Este levantamento referia-se a 18 estados brasileiros(12). Desde a descoberta deste transtorno metabólico, houve enorme progresso em relação a seu diagnóstico precoce, tratamento e seguimento(13, 14).

Mais de 500 mutações foram identificadas no gene responsável pela doença, o que corresponde a uma gama enorme de fenótipos e, portanto, a uma grande variedade de manifestações clínicas e diversidade de gravidade. Níveis variados e crescentes de FAL podem ocorrer. O excesso é neurotóxico e leva a defeitos no desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo(1-7). O retardo mental é irreversível se não diagnosticado e tratado em idade precoce(7).

A FNC é o mais frequente erro inato do metabolismo dos aminoácidos(15). O alto nível sanguíneo leva à excreção urinária aumentada de FAL e de seus metabólitos, as fenilcetonas(16) - fenilacetato e fenilactato(1). Aproximadamente 75% do catabolismo da FAL da dieta é realizado via FAH, que catalisa sua conversão em tirosina. Na FNC, os níveis de FAL estão aumentados enquanto os de tirosina são praticamente normais ou baixos. O cofator enzimático tetra-hidrobiopterina (BH4) é necessário para a atividade da FAH e defeitos no seu metabolismo são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de hiperfenilalaninemia (HFA), definida pelo valor sanguíneo de FAL maior que 2 mg/dL(1, 4).

Os indivíduos com deficiência de FAH apresentam níveis plasmáticos de FAL persistentemente inferiores a 2 mg/dL (120 micromol/L) sem tratamento(9).

Existem algumas classificações para as HFAs, que se baseiam nas concentrações plasmáticas da FAL ao diagnóstico (paciente ainda sem tratamento), na tolerância à FAL e no grau de deficiência da FAH(1,7,10,16-18). Entretanto, apenas os graus de HFA mais elevados são prejudiciais para o desenvolvimento cognitivo(19).

Muitas vezes, níveis inferiores a 10 mg/dL podem significar HFA transitória, por imaturidade hepática ou enzimática. Nas formas transitórias, os pacientes não necessitam de dieta isenta de FAL porque os níveis tendem a diminuir nos primeiros meses de vida, nunca se elevam acima de 10 mg/dL e os pacientes têm desenvolvimento psicomotor normal(2).

O mecanismo fisiológico responsável pelo retardo mental na HFA não está ainda bem entendido, mas a FAL por si só parece ser o agente tóxico maior(3, 16). O excesso de FAL interferiria no crescimento cerebral, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico(1,3). O excesso de FAL inibe competitivamente o transporte e a captação neuronal de outros aminoácidos cerebrais através da barreira hematoencefálica, causando diminuição da concentração cerebral intracelular de tirosina e de 5-hidroxitriptofano, limitando a produção de serotonina e das catecolaminas dopamina, noradrenalina e adrenalina, além da melatonina(3).

A variabilidade entre os fenilcetonúricos não depende apenas dos fatores genéticos; fatores ambientais e estilos de vida diferentes, como a idade do início do tratamento e o grau de controle da dieta, também contribuem para estas variações(16).

Os recém-nascidos portadores de HFA são assintomáticos antes de passarem a receber alimentos que contenham FAL (leite materno ou fórmulas infantis próprias da idade). Se a doença não for detectada pelo rastreamento metabólico, seu início é insidioso e só se manifestará clinicamente em torno do 3o ou 4o mês de vida(1,20). Nessa época, a criança começa a apresentar atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, podendo mostrar irritabilidade ou apatia, perda de interesse pelo que a rodeia, convulsões, eczema crônico, hipopigmentação cutânea, cheiro característico da urina, da pele e dos cabelos (odor de rato pela presença do ácido fenilacético) e padrão errático do sono(1,3,12,20).

A principal característica da doença não tratada é retardo mental, que vai piorando durante a fase de desenvolvimento do cérebro e que se estabilizaria com a maturação completa deste órgão. O quociente de inteligência (QI) mede a extensão deste retardo e varia de leve a gravemente prejudicado(1). A HFA não tratada resulta em progressivo retardo mental, com QI abaixo de 50. A piora está relacionada aos níveis sanguíneos de FAL(6).

Com o passar do tempo, a criança pode apresentar problemas de postura para sentar, anormalidade da marcha, hiperatividade e distúrbios comportamentais(1). A fala e o desenvolvimento intelectual vão se tornando bastante afetados(3). Pode haver também comprometimento emocional, como depressão, e complicações neurológicas, como tremores, espasticidade, ataxia e epilepsia que iniciam na infância e progridem na adolescência(6).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico

dos casos.

Se a doença for diagnosticada logo após o nascimento e o paciente for mantido em dieta restrita em FAL, os sintomas podem ser prevenidos e a criança pode ter desenvolvimento e expectativa de vidas normais(3,7).

O acompanhamento de meninas com FNC ou com HFA não FNC(9) merece atenção especial em caso de gravidez. A dieta isenta de FAL deve ser orientada antes e durante toda a gestação com o objetivo de evitar a embriopatia por FAL ou síndrome da FNC materna, visto que pode ocasionar malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais, estrabismo e retardo mental mesmo que o feto não tenha FNC(1, 2).

O rastreamento no Brasil é realizado pelo “teste do pezinho”, no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde.

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

- E70.0 Fenilcetonúria clássica
- E70.1 Outras hiperfenilalaninemias (por deficiência de fenilalanina-hidroxilase)

4 DIAGNÓSTICO

4.1 CLÍNICO

Níveis elevados de FAL causam dano neurológico às crianças em desenvolvimento, resultando em retardo mental, microcefalia, retardo da fala, convulsões, distúrbios do comportamento, irritabilidade, hipopigmentação cutânea, eczemas e odor de rato na urina(2,21). É imperativo acompanhar o desenvolvimento cognitivo e social das crianças e dos adultos afetados(2). Mesmo com o controle dietético precoce, ocorrem deficits de processamento da informação, de execução e de abstração em qualquer idade(15).

4.2 LABORATORIAL

O rastreamento neonatal é o modo mais eficaz de diagnosticar FNC. A coleta de sangue deve ser feita a partir de 48 horas até o 5o dia do nascimento após exposição a dieta protéica. Recém-nascidos com níveis elevados devem ser encaminhados para avaliação diagnóstica, conforme recomenda o Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde(16). O teste se tornou rotina devido ao excelente prognóstico para crianças com deficiência de FAH tratadas precocemente pelo alto risco de dano cerebral grave e irreversível para as que não eram tratadas(9).

Os métodos laboratoriais utilizados para medir FAL são espectrometria de massa em tandem, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), cromatografia gasosa e testes enzimáticos e fluorimétricos(1). Resultado positivo de rastreamento para HFA ocorre quando os níveis de FAL estão acima do ponto de corte, ou seja, maior que 2 mg/dL (120 micromol/L) e devem ser confirmados por uma segunda análise dos aminoácidos FAL e tirosina (quantitativa). Nos casos confirmados, geralmente a razão FAL/tirosina é 3 ou mais. Nos pacientes com FNC, a tirosina está diminuída, e a análise da urina mostra excreção aumentada de fenilpiruvato, fenilactato e fenilacetato(3).

O diagnóstico de FNC é feito quando os níveis séricos de FAL encontram-se persistentemente elevados e os níveis de tirosina estão normais ou diminuídos, tendo sido excluída a deficiência de BH4(3,16,22). Excluir a deficiência de BH4 é importante para o processo diagnóstico(16). A BH4 é um cofator essencial para as enzimas fenilalanina-hidroxilase, tirosina-hidroxilase e triptofano-hidroxilase. Defeitos no seu metabolismo seriam responsáveis por 2% dos pacientes com HFA. Clinicamente há aumento dos níveis de FAL séricos ou progressiva piora neurológica por diminuição da produção dos neurotransmissores dopamina, epinefrina, norepinefrina e serotonina. O diagnóstico diferencial é feito pela dosagem de bipterina ou neopterina no sangue, na urina ou no líquido(1).

Inexiste consenso internacional quanto ao ponto de corte para o tratamento, variando entre 6,7 mg/dL (400 micromol/L) no Reino Unido, 10 mg/dL (600 micromol/L) na Alemanha e França e 6 a 10 mg/dL (360 a 600 micromol/L) nos EUA(3). Crianças com níveis maior ou igual a 10 mg/dL (600 micromol/L)



devem começar com dieta logo que possível, idealmente com 7 a 10 dias de vida(16, 22). Níveis entre 8 e 10 mg/dL (480-600 micromol/L) persistentes (pelo menos em 3 dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal) também indicam tratamento(16).

A análise molecular que avalia as mutações da FAH não é obrigatória para o diagnóstico, podendo auxiliar na detecção de heterozigotos, diagnóstico pré-natal, aconselhamento genético, acompanhamento e prognóstico da gravidade clínica a longo prazo(1,7,16).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com nível de FAL maior ou igual a 10 mg/dL (600 micromol/L) em dieta normal(1,16) e todos os que apresentarem níveis de FAL entre 8 e 10 mg/dL persistentes (pelo menos em 3 dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal)(10).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem as seguintes condições:

- aumento de FAL secundário a tirosinemia (caracterizado pelo aumento concomitante de FAL e tirosina);
- hiperfenilalaninemia transitória (caracterizada pela normalização espontânea dos níveis de FAL durante os 6 primeiros meses de vida);
- hiperfenilalaninemia por defeito de BH4 (os defeitos no metabolismo do BH4 são responsáveis por 2% dos casos com níveis aumentados de FAL).

7 CASOS ESPECIAIS

Gestação

Meninas portadoras de FNC e de HFA não FNC(9) em idade fértil deve receber orientação especial quanto aos métodos anticoncepcionais e ao planejamento da gravidez. A dieta isenta de FAL deve ser estabelecida antes e durante toda a gestação com o objetivo de evitar embriopatia por FAL ou síndrome da FNC materna(1, 2, 12, 23).

A exposição intraútero ao excesso de FAL, potente agente teratogênico(9), no início da vida fetal gera efeitos graves. A concentração de FAL é maior no feto do que no plasma materno(1), pois a placenta naturalmente concentra altos níveis de aminoácidos, entre eles FAL. Retardo mental ocorrerá em 90% destas crianças e malformações congênitas em 25%, dentre as quais malformações cardíacas, microcefalia, anomalias vertebrais e estrabismo(1,2). O período crítico para o sistema nervoso central, crânio e coração ocorre entre a 5a e a 8a semana após a última menstruação. Portanto, se uma grávida com FNC não estiver metabolicamente controlada antes da 5a semana de gestação, os níveis altos de FAL passam para o feto através da placenta e vão exercer efeitos teratogênicos irreversíveis no seu desenvolvimento(2).

O controle metabólico é atingido com níveis de FAL menor que 6 mg/dL antes da concepção e durante toda a gestação(2). As normas britânicas e alemãs recomendam manter estes níveis entre 1 e 4 mg/dL (60-240 micromol/L) antes e durante a gestação, enquanto o Estudo Colaborativo Materno de FNC, baseado em mais de 500 gestações, recomenda mantê-los entre 2-6 mg/dL (120-360 micromol/L)(16).

8 CENTRO DE REFERÊNCIA

O tratamento dos pacientes com FNC, conforme definido pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal do Ministério da Saúde, deve ser realizado em centros de atendimento estaduais especializados (Serviço de Referência em Triagem Neonatal – SRTN), incluindo, também, o aconselhamento genético(9). O acompanhamento dos pacientes deve ser feito por equipe multidisciplinar com composição mínima de médico e nutricionista especializados, podendo agregar outros profissionais na dependência da estrutura do serviço(22).

9 TRATAMENTO

Dieta restrita em FAL é eficaz em reduzir os níveis sanguíneos de FAL e melhorar o QI e o prognóstico neuropsicológico dos pacientes com HFA(24).

O tratamento deve ser iniciado tão cedo quanto possível, idealmente até o 10o dia de vida. O aleitamento materno deve ser encorajado e associado ao uso de fórmula isenta de FAL. Os níveis de FAL devem ser diminuídos rapidamente(1,3,5,16,24).

Estudos randomizados controlados são necessários, mas a tendência atual é recomendar tratamento dietético para toda a vida(1 6,12,16,20, 24-26). O conceito de que, devido à maturidade cerebral, o QI estabilizaria após os 10 anos de idade(27) não foi confirmado em recente meta-análise que mostrou associação inversa entre os níveis de FAL e QI. Nesta meta-análise, para cada aumento de 1,7 mg/dL nos níveis sanguíneos de FAL, houve redução de 1,3 a 3,9 pontos no QI em pacientes com FNC tratados precocemente, com níveis de FAL acima 6,5 a 12,5 mg/dL, mostrando que o cérebro continua suscetível à neurotoxicidade da FAL(10). Ensaio clínico randomizado cruzado demonstrou que, em adultos, o tratamento não só afetou níveis de FAL, mas também que testagens neuropsiquiátricas demonstraram benefício do tratamento (28).

O suporte principal para o controle metabólico dos pacientes é dieta restrita em alimentos que contenham FAL combinada com um substituto proteico isento ou com taxas muito baixas de FAL. Geralmente são misturas de aminoácidos ou hidrolisados de proteínas que suprem as necessidades para crescimento e desenvolvimento normais(1,3,5,8,29,30), evitando níveis neurotóxicos de FAL, mas ao mesmo tempo oferecendo-o em quantidades mínimas necessárias. Estas quantidades podem vir das fórmulas industrializadas ou do próprio leite materno, que possui menor teor de FAL do que as fórmulas e maiores benefícios imunológicos e psicológicos(2,13,22,29,31,32). As fórmulas são medicamentos que devem conter as quantidades recomendadas de vitaminas e sais minerais adequadas à faixa etária do paciente, ou seja, devem seguir as recomendações vigentes da ANVISA, para pessoas normais. A fórmula isenta de fenilalanina é recomendada para todos os pacientes em todas as idades, sendo que a quantidade e qualidade (tipo de fórmula) varia conforme a idade e peso.

O tratamento é sempre acompanhado de monitoramento rigoroso dos níveis séricos da FAL(1,16,22,29,31,33,34). O tratamento dietético restritivo é bem sucedido, requerendo adesão contínua dos pacientes e de suas famílias(22-24). Os maiores benefícios do manejo dietético ocorrem no recém-nascido e na criança, mas, conforme comentado anteriormente, o controle por toda a vida dos níveis da FAL sérica é recomendado para prevenir manifestações neurológicas, comportamentais e cutâneas na vida adulta(22,35,36). Para crianças com FNC, visando não incorrer em prejuízo do seu crescimento, recomenda-se ingestão de proteínas acima (em torno de 113% a 129%) do preconizado para crianças não fenilcetonúricas da mesma faixa etária(37). A ingestão de fórmula deve ser dividida em 3 porções junto às refeições principais(38).

Quanto à população de adultos nascidos antes dos testes de rastreamento, portadores de incapacidades intelectuais, problemas de comportamento e dependentes, há estudo que sugere que a dieta restrita em FAL melhora o comportamento, o que, conseqüentemente, propicia melhor qualidade de vida aos pacientes e a seus cuidadores(39). Outros estudos sugerem que diagnosticar adultos com retardo mental portadores de FNC é importante, já que o tratamento dietético específico é benéfico mesmo numa fase tardia(13, 40). Os efeitos deletérios do excesso de FAL sobre o sistema nervoso central ocorridos nos primeiros anos de vida são irreversíveis, no entanto certos efeitos tóxicos sobre distúrbios comportamentais parecem ser reversíveis, como a melhora da agitação e da agressividade(41). A composição da dieta para FNC mudou muito pouco desde que foi instituída nos anos 1950. Basicamente, é uma dieta pobre em proteínas suplementada por uma mistura de aminoácidos isenta de FAL e acrescida de minerais, vitaminas e outros nutrientes(21). A Tabela 1 traz um Guia Dietético para FNC.



Tabela 1 – Guia Dietético para FNC - Alimentos(1)

Grupo Verde
Permitidos - Alimentos deste grupo não precisam de cálculo do conteúdo de FAL para serem consumidos
Frutas: maioria das frutas, com exceção de figos secos
Vegetais: maioria dos vegetais, pickles em vinagre
Gorduras: manteiga, margarina, toucinho, óleos e gorduras vegetais
Bebidas: limonada, café, chá, água mineral, sucos de frutas e refrigerante sem aspartame
Açúcares: refinados, balas de frutas e gomas, mel, pirulitos, geleias de frutas, manjar, tapioca, sagu
Grupo Amarelo
Alimentos deste grupo contêm níveis médios de FAL, devendo seu conteúdo ser calculado acuradamente. Pesar a comida após cozinhar
Vegetais: batatas, aipim, batata doce
Frutas: banana (uma pequena porção por dia), abacate, maracujá, frutas secas
Alimentos especiais com baixo teor de proteína
Arroz
Grupo Vermelho
Alimentos deste grupo contêm altos níveis de FAL e não devem ser consumidos por pacientes com FNC
Todos os tipos de carne, peixe, ovos
Nozes, soja, lentilha, ervilha, feijão, leite e produtos feitos destes alimentos
Laticínios: leite, queijos, sorvete, cremes
Grãos, mingau de leite, cereais, pão, massas, aveia
Chocolate e achocolatados
Aspartame

MacDonald e colaboradores(42) demonstraram que o uso livre de frutas e vegetais contendo 51 a 100 mg/100 g de FAL não descompensa crianças com FNC e aumenta a tolerabilidade da dieta. São permitidos livremente cogumelos, alho-poró, abacate e passas de uvas secas.

Complementos

Os aminoácidos essenciais, as vitaminas e os sais minerais são administrados por meio de fórmulas alimentares, normalmente apresentadas em forma de pó e consumidas após dissolução em líquidos. São misturas de aminoácidos sintéticos isentas de FAL e acrescidas dos elementos acima citados mais gorduras e carboidratos para suprir as necessidades das diferentes faixas etárias. Estas misturas possuem odor e paladar desagradáveis, e sua ingestão, contrariando as orientações, geralmente é feita de uma vez só, prejudicando sua utilização biológica e aumentando os efeitos adversos (náuseas, vômitos, tonturas, diarreia). A qualidade de vida sob esta dieta fica comprometida, e a adesão ao tratamento diminui à medida que o paciente cresce(20,21).

No mercado estão disponíveis várias formulações que se diferenciam pelo teor calórico, pela adição de gordura e carboidratos e, principalmente, pela especificação etária. Embora sejam de fácil prescrição, são produtos caros e resultam numa dieta pouco palatável e monótona(20). Um primeiro estudo randomizado controlado cruzado foi realizado com um substituto proteico líquido pronto para ser ingerido. Sua resposta foi eficaz, melhorando a adesão e a independência de adolescentes e adultos(43).

Alguns substitutos proteicos em cápsulas, pequenas barras e sachês com gosto e cheiro de frutas mais palatáveis já são oferecidos em lojas especializadas, com melhor aceitação do que as fórmulas tradicionais(44). No entanto, a restrição dietética, que é o grande problema da adesão, continua.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o complemento alimentar.

9.1 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

As quantidades de aminoácidos, proteínas e FAL recomendadas estão detalhadas nas tabelas 2 e 3. Para crianças de até 2 anos de idade, recomenda-se que o consumo da fórmula isenta de FAL seja distribuído igualmente ao longo das 24 horas do dia para minimizar as flutuações nas concentrações plasmáticas de FAL e

dos aminoácidos. A administração deve ser feita em 6 porções iguais, divididas durante o dia e a noite, reproduzindo o padrão fisiológico dos indivíduos normais(45).

Para adolescentes e adultos, as orientações variam e são mais ou menos liberais, mas o consenso é que a dieta deve ser seguida por toda a vida, sem restrição quanto ao número de refeições ao dia(9).

Tabela 2 - Recomendações Diárias de Ingestão de Aminoácidos e Proteína Totais para Lactentes, Crianças e Adultos com FNC

Idade (anos)	Proteína da fórmula metabólica (g/kg de peso/dia)	Proteína total (g/kg de peso/dia)
0 a 2	2,5 (mínimo)	3
3 a 10	1,7	2 a 2,5
11 a 14	1,25	1,5
Acima de 14	0,8	1

Adaptado de MacDonald e colaboradores 2006(32); Acosta e colaboradores 2003(37); Cockburn e cols 1993(46).

Tabela 3 - Orientação Inicial para o Uso de FAL

Idade (anos)	Necessidade aproximada de FAL (mg/kg de peso/dia)
0 a 0,5	20 - 70
0,5 a 1	15 - 50
1 a 4	15 - 40
4 a 7	15 - 35
7 a 15	15 - 30
15 a 19	10 - 30

Fonte: Acosta e colaboradores 2003(37).

9.2 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento dietético restritivo em alimentos que contenham FAL deve ser mantido por toda a vida(1,2,6,12,16,22,25,26). Desta maneira, a adesão à dieta é um dos fatores mais críticos a serem abordados pelas equipes multidisciplinares e gestores de saúde pública que lidam com esta doença.

9.3 BENEFÍCIOS ESPERADOS

A FNC é uma das poucas doenças genéticas em que o retardo mental pode ser prevenido com diagnóstico e tratamento precoces(21). Com o aumento da experiência e dos dados da literatura especializada, é consenso que a maior adesão ao tratamento e a manutenção da dieta por toda a vida promovem melhor resultado a longo prazo no que diz respeito ao crescimento, desenvolvimento, comportamento e cognição dos portadores de fenilcetonúria(22, 32). São pessoas que passam a conviver em sociedade sem desvios comportamentais, vislumbrando o pleno exercício de sua cidadania, como indivíduos inclusos e produtivos(22,47).

10 MONITORIZAÇÃO

Recomenda-se que a monitorização dos níveis séricos de FAL seja feita a cada 15 dias nos pacientes fenilcetonúricos de até 1 ano de idade e nas mulheres grávidas e mensalmente nos demais ao longo da vida. Esta recomendação poderá ser adaptada às necessidades dos pacientes e às condições do centro de tratamento.

As concentrações de FAL recomendadas e associadas a um ótimo neuro-desenvolvimento são incertas. Não há consenso entre os diferentes centros americanos ou países. O Consenso do Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH) de outubro de 2000 recomenda(48):

- 0 a 12 anos - manter entre 2 a 6 mg/dL ou 120 a 360 micromol/L;
- Acima de 12 anos - manter entre 2 e 15 mg/dL ou 120 a 900 micromol/L.

Níveis mais baixos (entre 2 a 10 mg/dL ou 120 a 600 micromol/L) são fortemente encorajados, já que o desenvolvimento cerebral continua durante a adolescência e pouco se sabe sobre níveis mais altos de FAL após os 12 anos de idade. Os guias enfatizam os fatores individuais na tomada de decisões em cada caso(8,16).

Neste Protocolo, a recomendação para os níveis-alvo de FAL estão contidos na Tabela 4(49).



Tabela 4 - Níveis-Alvo de FAL Preconizados

Idade	FAL alvo (muromol/L)	FAL alvo (mg/dL)
0 - 12 meses	120 - 360	2 - 6
1 - 13 anos	120 - 360	2 - 6
> 13 anos		
• permitido	120 - 900	2 - 15
• desejável	120 - 600	2 - 10
• gestação	120 - 360	2 - 6

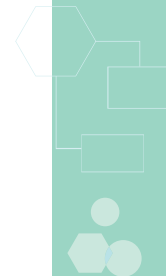
Fonte: Blau e Blaskovics (1996)(49).

Estudos indicam alta incidência de osteopenia nestes pacientes, assim como deficiências nutricionais naqueles que não aderem à dieta ou que não consomem adequadamente a fórmula metabólica. A deficiência de vitamina B12 é comum. Portanto, o controle de vitamina B12, ferritina, hemoglobina e cálcio deve ser realizado uma vez ao ano, e os pacientes, tratados conforme o caso. A radiografia simples para avaliar a idade óssea deve ser feito em crianças e adolescentes, e a densitometria óssea, a cada 2 anos, para avaliação da densidade mineral óssea nos pacientes com mais de 18 anos(9, 22, 25).

Nesta rotina de cuidados, monitorar o crescimento e o desenvolvimento nutricional, intelectual e neuropsicológico é mandatório.

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

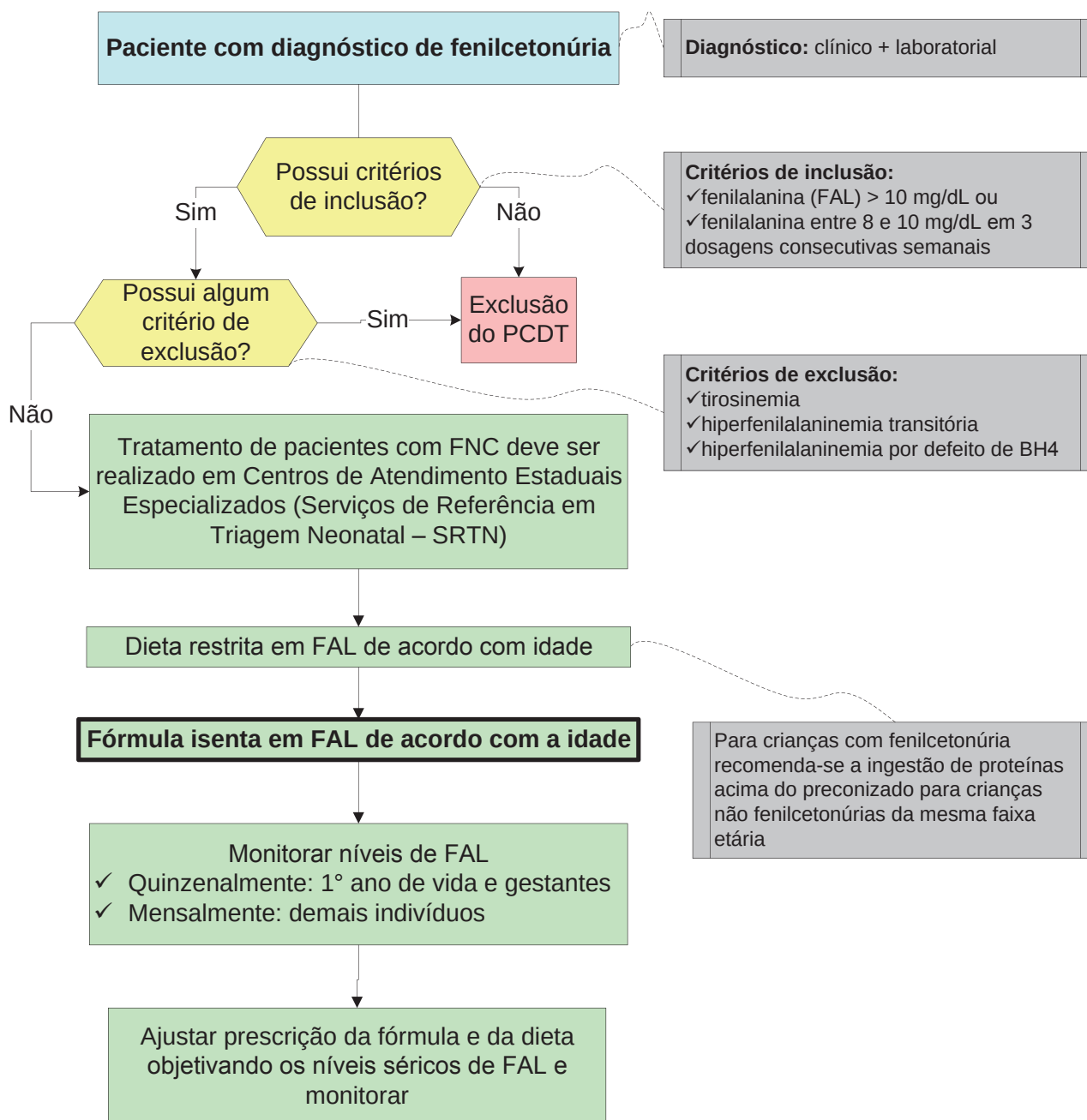
1. A BO. Overview of Phenylketonuria.2010.
2. Gambol PJ. Maternal phenylketonuria syndrome and case management implications. J Pediatr Nurs. 2007;22(2):129-38.
3. Burgard P, Luo X, GF H. Phenylketonuria. In Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. Kyriakie Sarafoglou2009.
4. Brosco JP, Sanders LM, Seider MI, Dunn AC. Adverse medical outcomes of early newborn screening programs for phenylketonuria. Pediatrics. 2008;122(1):192-7.
5. Burton BK, Grange DK, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez EA, et al. The response of patients with phenylketonuria and elevated serum phenylalanine to treatment with oral sapropterin dihydrochloride (6R-tetrahydrobiopterin): a phase II, multicentre, open-label, screening study. J Inher Metab Dis. 2007;30(5):700-7.
6. Kalkanoğlu HS, Ahring KK, Sertkaya D, Møller LB, Romstad A, Mikkelsen I, et al. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. Acta Paediatr. 2005;94(9):1218-22.
7. Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. Mutat Res. 2003;526(1-2):45-52.
8. Albrecht J, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2009;33(3):414-21.
9. Mitchell JJ, CR. S. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency.2009.
10. Waisbren SE, Noel K, Fahrback K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab. 2007;92(1-2):63-70.
11. M. CT. Resultados do Levantamento Epidemiológico da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN). Rev Med Minas Gerais. 2003:109-35.
12. Monteiro L T B, B CLM. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos. 2006.
13. Campistol Plana J, Alvarez Dominguez L, Riverola de Veciana AT, Castillo Rivera P, P. GS. Hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria. Interés del diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad en un centro de referencia1991:[51-6 pp.].
14. Güttler F. Phenylketonuria: 50 years since Følling's discovery and still expanding our clinical and biochemical knowledge. Acta Paediatr Scand. 1984;73(6):705-16.
15. Peng S S-F, Tseng W-Y I, Chien Y-H, Hwu W-L LH-M. Diffusion Tensor Images in Children with Early-Treated, Chronic, Malignant Phenylketonuria: Correlation with Intelligence Assessment. Am J Neuroradiol. 2004:1569-74.
16. U.S. SV. FNC Screening and Treatment Guidelines.2003.
17. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalysis of genotype-phenotype correlations. Am J Hum Genet. 1997;61(6):1309-17.
18. Guldborg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, et al. A European multicenter study of phenylalanine hydroxylase deficiency: classification of 105 mutations and a general system for genotype-based prediction of metabolic phenotype. Am J Hum Genet. 1998;63(1):71-9.
19. Scriver C, Kaufmann S. Hyperphenylalaninemia: Phenilalanine hydroxylase deficiency.2001:[1667-707 pp.].
20. Mira N V M, L MUM. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria - Diagnoses and treatment of



- phenylketonuria. *Revista de Saúde Pública*. 2000.
21. Santos LL, Magalhães MeC, Januário JN, Aguiar MJ, Carvalho MR. The time has come: a new scene for PKU treatment. *Genet Mol Res*. 2006;5(1):33-44.
 22. Osmo HG, Silva IW, R. F. Fenilcetonúria: da restrição dietética à inclusão socioeconômica. *Phenylketonuria: from the dietary restriction to social-economic inclusion*. *Rev Bras Nutr Clin*. 2008:104-10.
 23. Yu JS. Phenylketonuria: a review. *Postgrad Med J*. 1970;46(537):430-6.
 24. Poustie VJ, J W. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010.
 25. van Spronsen FJ, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(6):673-9.
 26. R. SC. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutation*. 2007:[831-45 pp.].
 27. P B. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000.
 28. ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, et al. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(1):165-71.
 29. Yi SHL SR. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *The Cochrane Library* [Internet]. 2010; (4).
 30. Lindner M, Gramer G, Garbade SF, Burgard P. Blood phenylalanine concentrations in patients with PAH-deficient hyperphenylalaninaemia off diet without and with three different single oral doses of tetrahydrobiopterin: assessing responsiveness in a model of statistical process control. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32(4):514-22.
 31. Management of FNC. A consensus document for the diagnosis and management of children, adolescents and adults with phenylketonuria. The National Society for Phenylketonuria (<country-region>United Kingdom</country-region>), 2004.
 32. MacDonald A, Asplin D. Phenylketonuria: practical dietary management. *J Fam Health Care*. 2006;16(3):83-5.
 33. Cornejo V, Manríquez V, Colombo M, Mabe P, Jiménez M, De la Parra A, et al. [Phenylketonuria diagnosed during the neonatal period and breast feeding]. *Rev Med Chil*. 2003;131(11):1280-7.
 34. Kanufre VC, Starling AL, Leão E, Aguiar MJ, Santos JS, Soares RD, et al. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5):447-52.
 35. Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris AA, Harmatz P, et al. Pharmacokinetics of sapropterin in patients with phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(12):817-25.
 36. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, et al. Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis*. 2002;25(5):333-46.
 37. Acosta PB, Yannicelli S, Singh R, Mofidi S, Steiner R, DeVincentis E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(9):1167-73.
 38. Huemer M, Huemer C, Möslinger D, Huter D, Stöckler-Ipsiroglu S. Growth and body composition in children with classical phenylketonuria: results in 34 patients and review of the literature. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):694-9.
 39. Lee PJ, Amos A, Robertson L, Fitzgerald B, Hoskin R, Lilburn M, et al. Adults with late diagnosed PKU and severe challenging behaviour: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(6):631-5.
 40. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, et al. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry*. 2008;193(6):501-2.
 41. Dion E, Prévost MJ, Carrière S, C B, J G. Phenylalanine restricted diet treatment of the aggressive behaviours of a person with mental retardation. *The British Journal of Development Disabilities*. 2001:526-31.
 42. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Free use of fruits and vegetables in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):327-38.
 43. MacDonald A, Lilburn M, Davies P, Evans S, Daly A, Hall SK, et al. 'Ready to drink' protein substitute is easier is for people with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):526-31.
 44. Rohr FJ, Munier AW, Levy HL. Acceptability of a new modular protein substitute for the dietary treatment of phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(6):623-30.
 45. MacDonald A, Rylance G, Davies P, Asplin D, Hall SK, Booth IW. Administration of protein substitute and quality of control in phenylketonuria: a randomized study. *J Inherit Metab Dis*. 2003;26(4):319-26.
 46. Cockburn F, Barwell B, D B. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. 1993:[426-7 pp.].
 47. Durham-Shearer SJ, Judd PA, Whelan K, Thomas JE. Knowledge, compliance and serum phenylalanine concentrations in adolescents and adults with phenylketonuria and the effect of a patient-focused educational resource. *J Hum Nutr Diet*. 2008;21(5):474-85.
 48. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: screening and management. *Pediatrics*. 2000.
 49. Blau N, M B. Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. 1996.



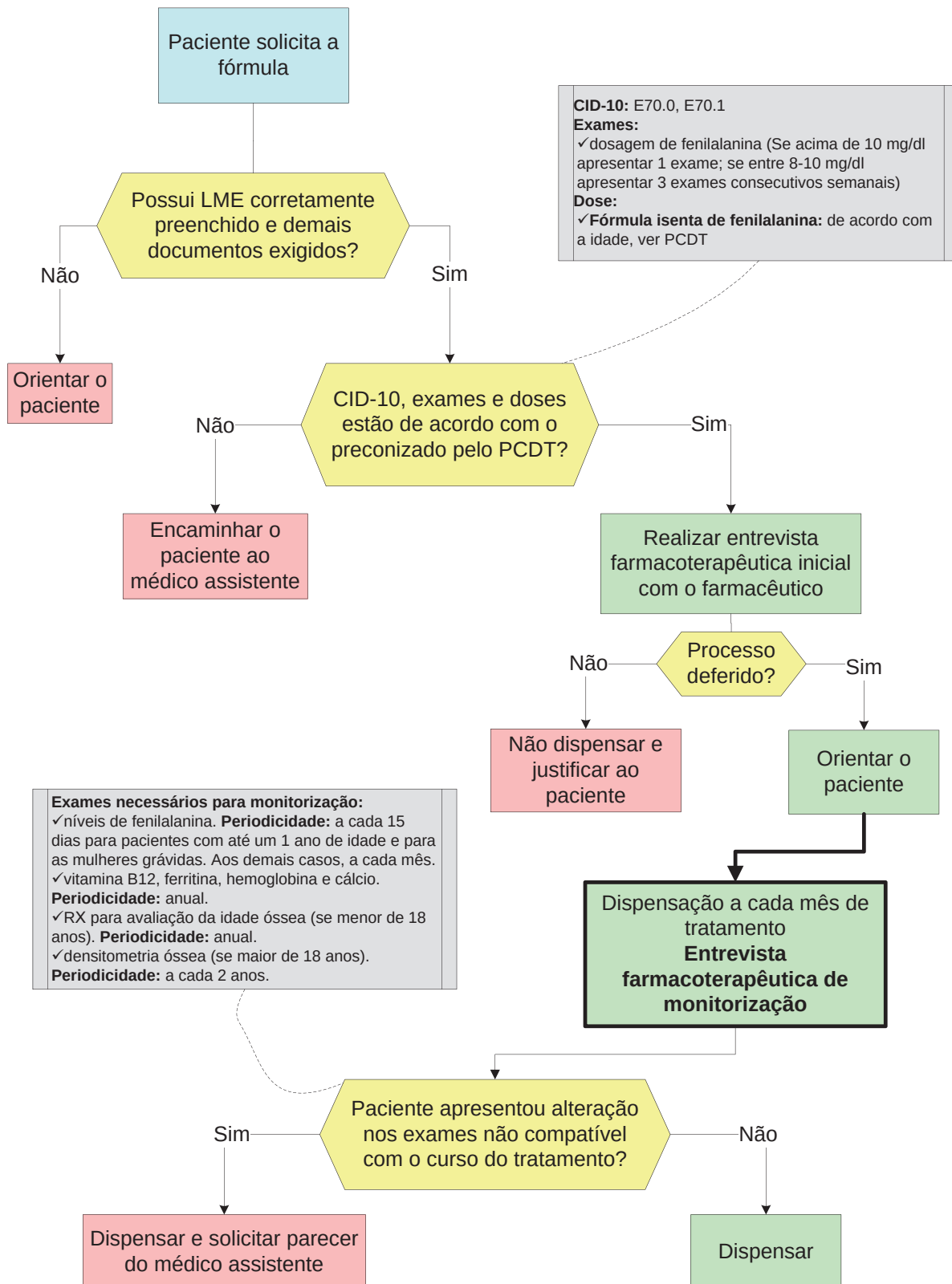
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO FENILCETONÚRIA



Orientação inicial para uso de Fenilalanina

Idade (anos)	Necessidade aproximada de FAL (mg/kg de peso/dia)
0 a 0,5	20 - 70
0,5 a 1	15 - 50
1 a 4	15 - 40
4 a 7	15 - 35
7 a 15	15 - 30
15 a 19	10 - 30

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE FÓRMULA DE AMINOÁCIDOS ISENTA DE FENILANINA FENILCETONÚRIA



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA
FENILCETONÚRIA
1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Foi realizado teste do pezinho ao nascer?

☐ não → Como foi feito o diagnóstico? _____☐ sim

2.2 Qual idade de diagnóstico? _____

2.3 Tem história familiar da doença?

☐ não☐ sim → Qual o grau de parentesco? _____

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não☐ sim → Quais? _____2.5 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial	1ª mês	2ª mês	3ª mês	4ª mês	5ª mês	6ª mês
Data prevista*							
Data							
Idade							
Peso							
Dosagem de FAL							

	7ª mês	8ª mês	9ª mês	10ª mês	11ª mês	12ª mês
Data prevista*						
Data						
Idade						
Peso						
Dosagem de FAL						

* Até o primeiro ano de tratamento as dosagens de FAL devem ser feitas a cada 15 dias.

3.1 Realizou exames anuais de hemoglobina, ferritina, vitamina B12 e cálcio?

não → Orientar que sejam realizados

sim → Registrar valores

3.2 Realizou Rx para avaliação da idade óssea (para menores de 18 anos) ou densitometria óssea (para maiores de 18 anos)?

não → Orientar que sejam realizados (Rx a cada ano e densitometria a cada 2 anos)

sim → Registrar laudo

3.3 Apresentou alguma doença no decorrer do tratamento? ☐ não ☐ sim → Quais?

Data da entrevista	Doença/manifestações	Data de diagnóstico

3.4 Começou a fazer uso de algum medicamento? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

3.5 Quantas vezes por dia está usando a fórmula? (reforçar importância da utilização da fórmula fracionada durante o dia)



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

FENILCETONÚRIA

FÓRMULA DE AMINOÁCIDOS ISENTA DE FENILALANINA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E A FÓRMULA QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É uma doença genética caracterizada pelo defeito ou ausência de uma enzima (fenilalanina hidroxilase), que degrada a fenilalanina, levando a um aumento desta no organismo.
- Se a doença não é tratada o aumento da fenilalanina no sangue traz uma série de problemas de saúde, tais como atraso no desenvolvimento psicomotor (andar ou falar), convulsões, agitação, tremores e agressividade, dentre outros

2 FÓRMULA

- Esta fórmula é usada na dieta de fenilcetonúricos, sendo calculada de acordo com o peso e a necessidade nutricional.
- Se a doença é identificada logo ao nascer e o tratamento é estabelecido adequadamente (dieta restrita de fenilalanina e uso da fórmula isenta deste aminoácido) o indivíduo pode levar uma vida normal, sem sequelas.
- O tratamento (fórmula e dieta) deve ser feito por toda a vida.

3 GUARDA DA FÓRMULA

- Guarde a fórmula protegida do calor e da umidade, conservando na embalagem original, bem fechada.

4 ADMINISTRAÇÃO DA FÓRMULA

- Somente prepare a quantidade da fórmula que for utilizar no dia, misturando com água (a temperatura ambiente). A fórmula também pode ser misturada aos alimentos, porém não podem estar quentes.
- Procure não utilizar o preparado de um dia para o outro. Tome a quantidade indicada pelo médico ou nutricionista.

5 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS OU DIETAS

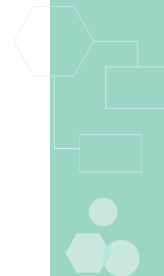
- Não faça uso de outros medicamentos ou dietas sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

6 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Lembre-se de que a suspensão da dieta (fórmula e alimentos restritos de fenilalanina) pode causar danos sérios à saúde do paciente.
- Mulheres fenilcetonúricas que queiram engravidar devem receber orientação médica.
- A amamentação de crianças com fenilcetonúria pode ser feita desde que haja controle dos níveis de fenilalanina no sangue do bebê e que haja suplementação da alimentação com a fórmula, de acordo com a orientação do médico.

7 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo a fórmula.



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 FÓRMULA,
DEVOLVA-A À FARMÁCIA DO SUS.



HEMANGIOMA INFANTIL

Portaria SAS/MS nº 1.326, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em outubro de 2010.

No Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Hemangioma”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros “Clinical Trial”, “Meta-Analysis”, “Practice Guideline” e “Randomized Controlled Trial”, foram obtidos 87 artigos.

No Embase, utilizando-se os termos ‘hemangioma’/exp AND ‘treatment’/exp e restringindo-se para artigos em humanos, com filtros “controlled clinical trial]/lim”, “meta analysis]/lim”, “randomized controlled trial]/lim”, “systematic review]/lim”, foram localizados 74 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo “hemangioma”, não foram localizadas revisões sistemáticas relacionadas ao tema.

Foram também incluídos os artigos relacionados a epidemiologia, história natural e tratamento sistêmico e cirúrgico dos hemangiomas infantis e dos hemangiomas hepáticos. Foram excluídos estudos que versavam sobre tratamentos tópicos de hemangiomas infantis não complicados ou sobre outras condições fora do escopo deste Protocolo (como hemangioma de coróide, por exemplo). Foram utilizados ainda o UpToDate, versão 18.2, e outros artigos de conhecimento dos autores julgados relevantes para confecção do Protocolo.

Em 23/9/13 a busca foi atualizada, utilizando-se os mesmos critérios de inclusão e exclusão. Nesta busca não foram incluídos os termos “Practice Guideline” nem “Clinical Trial”, a fim de se privilegiar a localização de evidências de nível I. Na base Medline/ Pubmed, usando-se os termos da busca original e restringindo-se para estudos em humanos, com os filtros ensaio clínico, estudo clínico controlado, revisão sistemática e meta-análises, nos idiomas espanhol e inglês, foram obtidos 11 resultados. Na base Embase, repetindo-se a estratégia de busca inicial, obtiveram-se 64 resultados. Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo “infantile hemangioma”, foram obtidos 3 resultados, sendo localizada uma revisão sistemática do grupo Cochrane sobre o tema.

Além dos critérios de inclusão e exclusão da busca original, nesta fase foram excluídos artigos que se referiam exclusivamente à epidemiologia do hemangioma, estudos avaliando desfechos não clínicos ou com seguimento inferior a 12 semanas e estudos avaliando tratamentos não registrados no Brasil. Por meio da atualização da busca, três novos estudos foram incluídos e utilizados na atualização deste Protocolo, sendo duas revisões sistemáticas e um ensaio clínico.

2 INTRODUÇÃO

Hemangiomas infantis (HI) são os tumores vasculares benignos mais comuns na infância(1,2) A grande maioria dos HIs não apresenta complicações nem necessita de intervenção, mas alguns deles podem estar associados a alterações estéticas importantes e morbidade clínica. São caracterizados por uma fase de rápida proliferação de vasos sanguíneos no primeiro ano de vida seguida por uma fase de involução, na qual ocorre uma regressão gradual do tecido vascular, que é substituído por tecido fibroso(1)

Em relação à epidemiologia, estão presentes em cerca de 4%-5% da população(2) O sexo feminino é acometido com uma frequência 2-3 vezes maior do que o sexo masculino. As lesões complicadas tendem também a acometer mais as mulheres(3). Fatores de risco incluem prematuridade, sobretudo se associada a baixo peso, e fatores maternos (idade materna, placenta prévia, pré-eclâmpsia, entre outros)(4). São esporádicos em sua maioria, embora exista uma forma familiar de transmissão(5).

A patogênese desses tumores não é completamente conhecida. Estudos avaliando espécimes patológicos demonstraram haver expressão aumentada do transportador de glicose GLUT-1 em células

Consultores: Guilherme Geib, Henrique Jorge Guedes Neto, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Luciana Costa Xavier e Mileine Mosca

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

endoteliais do hemangioma(6) bem como de antígenos vasculares associados à placenta(7). Tais alterações não são observadas em células endoteliais normais, podendo ser consideradas um marcador fenotípico do hemangioma. Fatores celulares e moleculares, tais como fator de crescimento vascular endotelial, fator de crescimento de fibroblastos e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2(1), estão relacionados com as fases de proliferação e regressão.

Há uma enorme heterogeneidade em termos de apresentação e evolução clínica. Em geral, os HI não são clinicamente evidentes ao nascimento, mas tornam-se aparentes nos primeiros dias ou meses de vida. São lesões únicas em sua maioria, podendo ser múltiplas em até 20% dos casos. Ocorrem mais comumente na cabeça e no pescoço, embora possam estar presentes em qualquer região da pele, mucosas e órgãos internos. Em termos de tamanho, podem variar desde poucos milímetros até grandes lesões com vários centímetros(8).

A forma clínica superficial é a mais comum, geralmente consistindo de uma pápula vermelha, de um nódulo ou de uma placa elevada sob a superfície normal da pele. Os hemangiomas subcutâneos ou profundos caracterizam-se por uma nodulação da mesma cor da pele com um matiz azulado, acompanhada ou não por uma área de teleangiectasia. Podem ser classificados ainda como localizados ou segmentares (quando acometem uma área anatômica extensa). Algumas das estruturas internas mais comumente afetadas são o fígado e a coluna vertebral(8).

As complicações, embora infrequentes na população em geral, podem estar presentes em até 25% dos pacientes referenciados para serviços terciários(1). Tamanho e localização são os principais fatores de risco para sua ocorrência. Entre as complicações mais comuns incluem-se ulceração, sangramento, envolvimento da via aérea, comprometimento visual, complicações viscerais e outras, dependendo da localização anatômica, como obstrução do canal auditivo, prejuízo na alimentação ou fonação por hemangioma na cavidade oral(1,8).

Ulceração, a complicação mais comum, é particularmente frequente em hemangiomas com rápida proliferação e localizados em regiões predispostas a trauma ou áreas de pressão. É em geral dolorosa, podendo levar a sangramento ou infecções. Sua cicatrização pode deixar algum grau de deformidade. A conduta normalmente se limita a cuidados tópicos da ferida(1,8). Sangramento espontâneo de um hemangioma, apesar de temido pelos pais, raramente ocorre. Pressão local resolve o problema na maior parte das vezes(8).

O risco de hemangioma de via aérea é maior na presença de hemangiomas segmentares de cabeça e pescoço. Os sintomas podem evoluir de disfonia inicial até insuficiência respiratória(8). Os hemangiomas periorbitais podem comprometer o desenvolvimento visual normal. A maioria dos casos que levam a prejuízo visual localiza-se na pálpebra superior, mas outras localizações periorbitais também podem ter consequências deletérias(1,8).

Hemangiomas hepáticos gigantes (com mais de 5 cm) eventualmente apresentam ruptura espontânea ou após trauma abdominal fechado. Hemangiomas do trato gastrointestinal podem complicar com sangramento. Hemangiomas grandes, em qualquer localização, podem desencadear insuficiência cardíaca de alto débito(1,8).

Em relação à história natural, os HIs caracteristicamente apresentam uma fase proliferativa, que é geralmente rápida e ocorre nos primeiros meses de vida. Entre 6-12 meses, pode haver ainda crescimento, porém em ritmo mais lento, sendo incomum a proliferação adicional após 1 ano de idade. A fase proliferativa é seguida por uma fase de regressão espontânea que tipicamente inicia após 1 ano de idade, podendo durar vários anos. O início da fase de regressão dos hemangiomas superficiais tende a ser mais precoce do que o da fase dos hemangiomas profundos(9).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

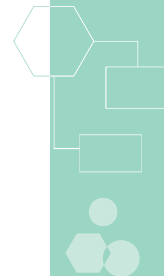
3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D18.0 Hemangioma de qualquer localização

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Hemangiomas que acometem a superfície cutânea são facilmente diagnosticados por exame físico devido a seu aspecto clínico característico. Ao contrário das marcas de nascença, cujo aspecto tende a se manter relativamente constante ao longo da vida, os hemangiomas mostram mudanças nos primeiros meses de vida.



O diagnóstico é confirmado pela presença de uma lesão vascular de aspecto típico com crescimento nos primeiros meses de vida. Deve ser feito diagnóstico diferencial com outras lesões, como manchas de vinho do porto, malformações arteriovenosas, malformações venosas e malformações linfáticas. Os hemangiomas superficiais envolvem a derme superficial e se apresentam como lesões vermelhas e brilhantes, tanto na forma de placas como de pápulas ou nódulos; os hemangiomas profundos envolvem a camada profunda da derme e o tecido subcutâneo e se apresentam como nódulos da mesma cor da pele ou azulados. Hemangiomas de localização mucosa ou em estruturas internas podem suscitar suspeita pela história e pelo exame físico, mas geralmente necessitam de confirmação por métodos de imagem.

4.2 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Exames de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, podem, em alguns poucos casos, ser necessários para confirmar a natureza vascular e identificar os componentes venoso, arterial ou linfático e o comprometimento de órgãos e estruturas mais profundas.

A ultrassonografia normalmente revela uma lesão hiperecoica, homogênea e bem delimitada. A dopplerfluxometria pode mostrar a presença de fluxo sanguíneo em 10%-50% dos casos, não aumentando, portanto, a acurácia da ultrassonografia para o diagnóstico de hemangioma(10). É um exame útil nos casos de hemangiomas hepáticos e de hemangiomas cutâneos extensos para avaliar a profundidade, o comprometimento de estruturas adjacentes e a resposta ao tratamento(11).

A tomografia computadorizada revela, na fase sem contraste, uma lesão hipodensa e bem delimitada. O contraste provoca um realce nodular periférico precoce seguido de um padrão centrípeto durante a fase tardia. Pode ser útil para avaliação da extensão de hemangiomas complicados ou para avaliação complementar de lesões suspeitas de hemangioma hepático quando a ultrassonografia é inconclusiva(11). Sua grande desvantagem é a exposição da criança à radiação ionizante.

A ressonância magnética é o exame não invasivo de melhor acurácia para o diagnóstico de hemangiomas, com sensibilidade de cerca de 57%-73% e especificidade de 91%-97%(12). O aspecto típico é o de uma lesão homogênea, bem delimitada, com baixa intensidade de sinal em T1 e hiperintensidade em T2. Áreas de fibrose no interior do hemangioma podem gerar áreas hipointensas em T2. A administração de contraste paramagnético (gadolínio) resulta em realce nodular periférico ou realce globular precoces na fase arterial, com progressivo realce centrípeto nas fases posteriores, de forma semelhante à da tomografia. A ressonância magnética pode ser particularmente útil para diferenciar hemangiomas de malformações arteriovenosas e venosas, além de avaliar a extensão de lesões complicadas, especialmente na cabeça e no pescoço(11).

A arteriografia, um exame invasivo que requer radiação ionizante, é raramente utilizada para diagnóstico. Fica reservada para lesões com aspecto de tumor vascular cuja etiologia não foi adequadamente esclarecida por outros métodos.

Exames endoscópicos, como fibrobroncoscopia, endoscopia digestiva e colonoscopia, podem visualizar hemangiomas localizados em superfícies mucosas da via aérea superior e no trato gastrointestinal superior e no inferior, estando recomendados nessas situações.

A biópsia da lesão é raramente necessária, além de trazer um risco de complicações, como ulceração e sangramento. Fica reservada para lesões atípicas, quando há suspeita de outros tumores de partes moles no diagnóstico diferencial (por exemplo, hemangioendotelioma kaposiforme, rabdomiossarcoma, entre outros)(11).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com menos de 2 anos de idade e com diagnóstico clínico e por imagem, endoscópico ou anatomopatológico de HI que apresentem pelo menos uma das características abaixo:

- acometimento de via aérea ou trato gastrointestinal;
- envolvimento de estrutura com risco de dano funcional ou cosmético permanente;
- insuficiência cardíaca de alto débito decorrente de hemangioma; ou
- hemangioma cutâneo extenso ou de rápido crescimento em período não superior a 1 ano.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos uma das seguintes características:



- história de hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento respectivamente indicado no Protocolo;
- história de imunodeficiência ou tumor maligno; ou
- presença de hepatopatia grave definida por elevação de transaminases/aminotransferases (5 vezes acima do valor da normalidade) ou prolongamento no tempo de protrombina (RNI maior de 1,5).

7 CASOS ESPECIAIS

O hemangioma hepático é um subtipo especial, com aspectos particulares relacionados ao tratamento. Serão considerados casos especiais neste Protocolo os pacientes em qualquer idade, com hemangioma hepático maior de 5 cm (denominado hemangioma gigante), na presença de sintomas ou sinais anatômicos ou funcionais.

Os hemangiomas hepáticos são geralmente diagnosticados por exames de imagem, por apresentarem características específicas à ultrassonografia, à tomografia computadorizada e à ressonância magnética. Em algumas situações, uma combinação de métodos pode ser necessária. Biópsia percutânea não é recomendada neste Protocolo para confirmação diagnóstica em razão do potencial risco de sangramento(13), embora alguns estudos tenham demonstrado segurança com seu uso(14,15).

A história natural dos hemangiomas hepáticos não é completamente conhecida. Algumas séries demonstram que eles permanecem estáveis ao longo do tempo (16,17). Porém crescimento progressivo com desenvolvimento de sintomas foi relatado em alguns casos, havendo necessidade de ressecção cirúrgica(18,19). Ruptura espontânea é raro, embora esteja descrito em pacientes com hemangiomas gigantes(20). Também há relatos de sangramento após trauma abdominal fechado, sendo o risco maior em hemangiomas gigantes e de localização periférica(21).

Pacientes assintomáticos ou com lesões menores de 5 cm não necessitam de acompanhamento nem de tratamento específico. Já para os com hemangiomas gigantes, sobretudo se sintomáticos, há necessidade de acompanhamento periódico (geralmente semestral) por ultrassonografia abdominal. Pacientes com lesões maiores de 5 cm e com dor ou sintomas decorrentes de compressão de outras estruturas devem ser avaliados para ressecção cirúrgica, considerado tratamento padrão nesta situação(22). É importante certificar-se da relação dos sintomas com a presença do hemangioma, uma vez que até 25% dos pacientes persistem sintomáticos após a ressecção da lesão(23). Na ausência de sintomas, o risco de sangramento é muito baixo, não havendo, portanto, necessidade de ressecção cirúrgica. Opções de tratamento não cirúrgico, que devem ser consideradas nos casos com contraindicação à cirurgia, incluem embolização da lesão por arteriografia e uso sistêmico de alfa-interferona, conforme especificado neste Protocolo. Entretanto, não há evidências de eficácia em longo prazo de estratégias não cirúrgicas(24,25).

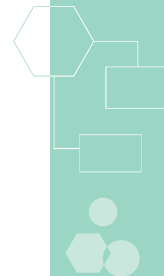
8 TRATAMENTO

A conduta terapêutica deverá ser individualizada de acordo com tamanho da lesão, localização, presença ou possibilidade de complicações, potencial para fibrose e deformações permanentes, idade do paciente e taxa de crescimento ou regressão no momento da avaliação. O risco potencial do tratamento deverá sempre ser considerado em relação a seus benefícios(11,26).

Dado seu potencial de regressão, a grande maioria dos HI é conduzida de forma expectante, com adequada orientação aos pais sobre a história natural e potenciais complicações(27). O tratamento local com corticosteroides intralesionais ou tópicos é reservado a casos com lesões pequenas e não complicadas, não sendo objeto deste protocolo. O tratamento cirúrgico é geralmente reservado para pacientes com fibrose cicatricial extensa após regressão da lesão, hemangiomas cutâneos pedunculados (devido ao risco de fibrose) e lesões com regressão lenta em áreas esteticamente delicadas. O tratamento cirúrgico pode ainda ser considerado em casos de hemangiomas ulcerados refratários ao tratamento sistêmico(11,28,29). É importante destacar que a cicatriz cirúrgica pode ter consequências estéticas mais deletérias do que a fibrose da regressão espontânea(27).

O tratamento sistêmico está indicado para pacientes com hemangiomas complicados e para aqueles com risco de dano funcional ou estético permanente. A administração de glicocorticosteroides é o tratamento de escolha na grande maioria das vezes(30). Em caso de falha, propranolol e alfa-interferona constituem agentes alternativos(27). As recomendações são baseadas em sua maioria em estudos não controlados, não havendo ensaios clínicos comparando diretamente as diferentes estratégias terapêuticas.(31)

O mecanismo de ação dos corticosteroides sobre os hemangiomas não é completamente conhecido, mas acredita-se haver uma inibição direta da produção de fatores de crescimento relacionados com a proliferação vascular(32). Em relação à eficácia, uma meta-análise revisou 24 séries de casos de pacientes com hemangiomas tratados com corticosteroides(33). Os pacientes incluídos, com hemangiomas cutâneos complicados, foram tratados com prednisona na dose de 3 mg/kg/dia ou dose equivalente de outro corticosteroide. Foram excluídos pacientes com mais de 2 anos de idade e os com hemangiomas estáveis ou em regressão. O desfecho primário



(resposta ao tratamento) foi definido como ausência de crescimento adicional ou regressão da lesão após o início da administração do corticosteroide. Foi observada ainda a ocorrência de recaída, definida como crescimento da lesão após suspensão ou redução da dose do fármaco. A média de idade dos pacientes foi de 4,5 meses, tratados em média por 1,8 mês (IC95% 1,5-2,2 meses) antes do início da redução de dose. A taxa média de resposta foi de 84% (IC95% 78%-89%), e a de recaída, de 34% (IC95% 29%-44%). Efeitos adversos foram observados em 35% dos casos, sendo os mais comuns irritabilidade, alterações do comportamento, aspecto “cushingoide” e atraso transitório no crescimento. Diante dos resultados, os corticosteroides são considerados os agentes de primeira escolha no tratamento dos HI.

Apesar da conhecida resposta dos HI aos corticosteroides, a melhor forma de administração e dose permanece motivo de debate(34,35). Pequeno ensaio clínico(36), envolvendo 20 crianças com menos de 4 meses de idade com hemangiomas complicados, comparou prednisolona (2 mg/kg/dia por via oral) com metilprednisolona em pulsoterapia (30 mg/kg/dia, por 3 dias, 1 vez por mês). O corticosteroide por via oral foi superior em relação à indução da regressão da lesão (desfecho primário do estudo). Diante da evidência disponível, recomenda-se a utilização de corticosteroide por via oral nas doses habituais como modalidade de escolha para o tratamento de HI.

Para pacientes que apresentaram falha terapêutica ou efeitos adversos significativos com o uso de corticosteroides, propranolol pode ser uma alternativa de tratamento, uma vez que inibe o crescimento de HI(37,38). Os potenciais mecanismos de ação incluem vasoconstrição, inibição de fatores de crescimento e indução de apoptose. O uso de propranolol para tratamento de insuficiência cardíaca em duas crianças levou à diminuição das proporções do hemangioma, o que motivou a investigação de seu uso no tratamento dessas lesões(37). Estudo observacional incluiu 27 pacientes com idade entre 1-12 meses, com hemangiomas complicados, tratados com propranolol na dose de 2-3 mg/kg/dia(39). Todos os pacientes apresentaram rápida melhora, com regressão média de 40% do volume da lesão em 60 dias. Os 13 pacientes que estavam em uso de corticosteroide puderam suspender o fármaco sem evidência de recaída. O tempo médio de tratamento foi de 6,1 meses. Os eventos adversos foram leves e limitados.

Em outro estudo, crianças com hemangiomas complicados tratadas com propranolol foram avaliadas retrospectivamente(40). Vinte e sete utilizaram propranolol (2 mg/kg/dia) para tratamento de HI na fase proliferativa e cinco durante a fase de regressão. Praticamente todos os pacientes (97%) demonstraram algum grau de regressão das lesões durante o uso do medicamento. Dezesesseis pacientes (50%) apresentaram excelente resposta e não necessitaram de tratamentos adicionais. Outros 15 (47%) obtiveram resposta parcial necessitando de alguma outra forma de tratamento complementar. As principais reações adversas foram sonolência e refluxo gastroesofágico. Ensaio clínico duplo-cego avaliou 39 pacientes com idades entre 9 semanas e 5 anos com hemangiomas com um componente profundo ou em locais com potencial dano estético ou funcional, que eram considerados casos tardios para corticoterapia ou ainda com histórico de falha a corticosteroides. Os pacientes foram randomizados para tratamento com propranolol (n=19) ou placebo (n=20) por seis meses, tendo sido realizada aferição do volume e aspecto (cor e elevação) das lesões a cada 4 semanas. Observou-se diferença estatisticamente significativa a favor do propranolol no percentual de mudança de volume e no aspecto das lesões, em todas as semanas. Essas diferenças foram consideradas clinicamente relevantes, sendo que em 24 semanas a diferença entre a variação de volume entre os grupos foi de 45% (p=0,01). Os eventos adversos relatados no estudo incluíram bronquiolite, infecção de vias aéreas superiores, e distúrbio do sono com choro noturno (provavelmente pesadelos). Não foram observados hipotensão, bradicardia ou hipoglicemia, no entanto foram excluídos pacientes com contra-indicação ao uso de propranolol, como sibilância ou síndrome PHACE (anomalias de fossa posterior, hemangioma, lesões arteriais, anormalidades cardíacas/coarctação da aorta, e anomalias oculares). Limitações desse estudo foi a variabilidade dos tipos e tamanhos de lesões bem como a idade das crianças, a maioria acima de 6 meses. Além disso, o desfecho principal (mudança percentual no volume) não tem a mesma relevância para todos os tamanhos de lesão. Os autores chamam a atenção para a possibilidade de crescimento de rebote após a suspensão, observada mais comumente em crianças com menos de um ano após o final do estudo, e sugerem que o tratamento seja mantido por pelo menos 6 meses. Neste estudo a dose utilizada foi inicialmente de 1 mg/kg/dia, dividida a cada 8 horas, aumentando-se para 2 mg/kg/dia a cada 8 horas a partir da segunda semana. A duração mínima e máxima e o esquema terapêutico mais adequado ainda não estão bem definidos.(41,42)

A alfainterferona é também alternativa terapêutica para pacientes com hemangiomas complicados refratários aos corticosteroides, visto ser um potente inibidor da angiogênese(43-45). Ezekowitz e colaboradores(45) avaliaram seu uso em 20 crianças com hemangiomas complicados refratários aos



corticosteroides. O fármaco foi administrado na dose diária de 3.000.000 UI/m², por via subcutânea. As lesões reduziram-se em mais de 50% em 18-20 pacientes após um período médio de tratamento de 7,8 meses (variação de 2-13 meses). Em relação aos efeitos adversos, todos os pacientes apresentaram reação febril e neutropenia transitória. Não foram relatados outros efeitos tóxicos.

Outro estudo avaliou o uso de alfainterferona em crianças com menos de 4 anos de idade e com hemangiomas complicados refratários aos corticosteroides(44). Aos 20 pacientes incluídos foram administradas doses de 3.000.000 de UI/m², por via subcutânea, 5 vezes por semana durante 6 meses, sendo a frequência posteriormente reduzida para 3 vezes por semana por 6-24 meses. Em 85% dos pacientes houve regressão da lesão em mais de 50% em 6 meses. A toxicidade foi de curta duração. Todos os pacientes apresentaram reação febril facilmente manejada com antitérmicos. Não houve toxicidade hematológica. Foram descritos também efeitos adversos, como cansaço (2 pacientes), alopecia (2 pacientes), náusea e vômitos (1 paciente). Os pacientes foram observados por 7-10 anos, sem relato de toxicidade tardia.

Uma série de casos de crianças com menos de um ano de idade com hemangiomas complicados tratados com alfainterferona foi publicada por Chao e colaboradores(43). As 21 crianças foram tratadas com alfainterferona na dose diária de 50.000 UI/kg/dia, por via subcutânea. Se houvesse boa tolerância, a dose era aumentada para 100.000 UI/kg/dia (equivalente a 3.000.000 UI/m²) a partir da segunda semana. De acordo com a resposta, o tratamento poderia ser efetuado em dias alternados a partir do terceiro mês, com tempo máximo de 12 meses. Seis pacientes (29%) apresentaram redução de mais de 25% da lesão ao final do primeiro mês. Em 20 pacientes (95%) houve redução da lesão em mais de 50% em 12 meses, e em 15 (71%) foi observada regressão total das lesões em um tempo médio de 13,5 meses (variação de 7-50 meses). Neutropenia (definida por contagem de neutrófilos abaixo de 1.000/mm³) ocorreu em 11 pacientes, com rápida recuperação após a interrupção transitória do tratamento. Os demais efeitos adversos foram discretos e transitórios. Outros autores descreveram séries de HIs tratados com alfainterferona com boa resposta(46-48).

Revisão sistemática da Cochrane que avaliou a eficácia e a segurança de intervenções farmacológicas (corticoides, bleomicina) e não farmacológicas (radiação, luz pulsada intensa e *laser*) localizou apenas 4 ensaios clínicos pequenos e concluiu que o nível de evidência embasando cada uma dessas intervenções é baixo. Essa revisão foi realizada previamente à publicação do ensaio clínico que comparou propranolol com placebo descrito acima.(31)

Pacientes com hemangioma com indicação de tratamento sistêmico deverão ser inicialmente submetidos ao uso de corticosteroide. Na ausência de resposta ou na presença de efeitos adversos limitantes ao seu uso, deverão ser tratados com propranolol. Na ocorrência de falha ou contra-indicação aos agentes anteriores, recomenda-se o uso de alfainterferona. Na falha desta, este Protocolo não recomenda novo tratamento sistêmico. Nesta situação, os pacientes deverão ser avaliados quanto à viabilidade e ao risco/benefício do tratamento cirúrgico. Os tratamentos sistêmicos deverão ser realizados em monoterapia.

8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Prednisolona: solução oral de 1 mg/mL e 3 mg/mL
- Propranolol: comprimido de 10 mg e 40 mg
- Alfainterferona: frasco-ampola de 3.000.000 UI, 5.000.000 UI e 10.000.000 UI

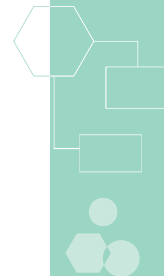
8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Prednisona ou prednisolona:** 3 mg/kg/dia, por via oral, diariamente, com redução gradual de dose após resposta terapêutica.
- **Propranolol:** 2 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 3 doses diárias; iniciar com 1 mg/kg/dia e dobrar a dose na segunda semana.
- **Alfainterferona:** 3.000.000 UI/m²/aplicação (ou 100.000 UI/Kg/aplicação), por via subcutânea, 5 vezes por semana durante 3 meses; após 3 meses, se houver necessidade de manter o tratamento, reduzir a frequência de aplicações para 3 vezes por semana no máximo até 12 meses.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tempo de tratamento deve ser apenas o suficiente para regressão das lesões a ponto de não apresentarem mais risco de vida ou de complicações funcionais ou estéticas. Tão logo este objetivo seja alcançado, o tratamento deverá ser interrompido para minimizar a possibilidade de ocorrência de eventos adversos.

Como a resposta aos medicamentos tende a ocorrer precocemente na maioria das vezes, um paciente deverá ser considerado refratário ao tratamento quando não apresentar regressão de mais de 25% da lesão



após 90 dias do início do tratamento. Neste caso, deverá ser considerada a substituição terapêutica conforme a sequência descrita anteriormente.

O tempo de tratamento com prednisona não deverá ultrapassar 6 meses, a menos que já esteja sendo realizado esquema de redução de doses para retirada. O tempo de tratamento com propranolol deverá ser de até seis meses. O tempo de tratamento com alfa interferona não deverá ser superior a 12 meses.

O tratamento deverá ser interrompido a qualquer tempo na ocorrência de eventos adversos graves que ofereçam risco à vida por qualquer um dos agentes.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Espera-se com o tratamento uma redução das proporções da lesão, com diminuição dos sintomas decorrentes, objetivando a prevenção ou reversão de complicações com risco de vida ou de disfunção permanente e prevenção ou minimização de deformações(27).

9 MONITORIZAÇÃO

Os pacientes deverão ser avaliados semanalmente no primeiro mês de tratamento, quinzenalmente no segundo e mensalmente a partir do terceiro no que diz respeito aos resultados do tratamento e à presença de efeitos adversos. Exames de imagem para avaliação da resposta terapêutica deverão ser realizados somente por pacientes que deles necessitarem pelo menos a cada 90 dias até que o benefício esperado seja atingido.

Os efeitos adversos mais comuns com o uso de prednisona são alterações do comportamento (agitação, insônia, humor deprimido), desenvolvimento de aspecto cushingoide, retardo do crescimento e desconforto epigástrico. Complicações graves associadas ao uso de corticosteroide, como necrose asséptica do quadril, hipertensão, osteoporose e cataratas, são muito raras em crianças. Retardo do crescimento costuma ser transitório, com a criança recuperando a curva normal de crescimento em torno dos 2 anos de idade. Se forem observados efeitos adversos toleráveis, a dose deverá ser reduzida para a menor dose clinicamente eficaz até sua suspensão. Como já expresso no subitem 8.3, acima, o tratamento deverá ser interrompido se houver eventos adversos graves.

Os efeitos adversos potencialmente graves decorrentes do uso de propranolol incluem hipotensão, bradicardia, broncoespasmo e hipoglicemia. Recomenda-se que pressão arterial e frequência cardíaca sejam monitorizadas pelo menos uma vez por hora nas primeiras 6 horas após o início do medicamento e ao aumentar a dose, na segunda semana. Mães devem ser orientadas a alimentar as crianças de forma regular a fim de reduzir o risco de hipoglicemia. Caso a criança fique sem se alimentar por mais de 4-6 horas, as doses subsequentes devem ser suspensas até que se retorne à alimentação. Na ausência de efeitos adversos significativos neste período, o acompanhamento poderá ser realizado conforme a rotina citada anteriormente, mas o responsável deve ser devidamente orientado. Se houver hipotensão arterial ou bradicardia com repercussão clínica, a dose deverá ser reduzida pela metade.

A alfa interferona tem como principais efeitos adversos febre, irritabilidade, neutropenia e alteração dos níveis das enzimas hepáticas (aminotransferases/transaminases - AST/TGO e ALT/TGP). Infrequentemente, pode ocorrer hipotireoidismo. A avaliação clínica de rotina deverá ser complementada com a realização de hemograma completo e dosagem de AST/TGO e ALT/TGP. Dosagem de TSH deverá ser realizada previamente e após o término do tratamento ou a qualquer tempo se houver clínica de hipotireoidismo. Se ocorrer neutropenia moderada (neutrófilos de 500-1.000/mm³) ou elevação assintomática de transaminases (até 5 vezes o valor de referência), recomenda-se interromper temporariamente o tratamento e reiniciá-lo com redução da dose em 30% após a normalização dos exames. Se ocorrer neutropenia grave (neutrófilos abaixo de 500/mm³), alterações sintomáticas de transaminases ou ainda elevação além de 5 vezes o valor de referência, o tratamento deverá ser interrompido até a normalização dos exames e reiniciado com redução da dose em 50%. Ocorrência de efeito adverso com risco à vida implicará a suspensão definitiva do tratamento.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Concluído o tratamento, os pacientes deverão manter acompanhamento médico semestral nos primeiros 2-3 anos. Pacientes cujas lesões não possam ser completamente avaliadas por exame físico deverão realizar exames de imagem de forma complementar no acompanhamento. Após 2-3 anos, o risco de recaída da doença é mínimo, e os pacientes poderão manter acompanhamento pediátrico usual.



11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Holland KE, Drolet BA. Infantile hemangioma. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(5):1069-83.
- Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168-73.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol*. 2002;138(12):1567-76.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150(3):291-4.
- Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol*. 1998;134(6):718-22.
- North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol*. 2000;31(1):11-22.
- North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*. 2001;137(5):559-70.
- DW M. Epidemiology; pathogenesis; clinical features; and complications of infantile hemangiomas. In: Levy ML, ed. 18.1 ed: UpToDate; 2010.2010.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122(2):360-7.
- Perkins AB, Imam K, Smith WJ, Cronan JJ. Color and power Doppler sonography of liver hemangiomas: a dream unfulfilled? *J Clin Ultrasound*. 2000;28(4):159-65.
- Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(4):631-7.
- Lee MG, Baker ME, Sostman HD, Spritzer CE, Paine S, Paulson EK, et al. The diagnostic accuracy/efficacy of MRI in differentiating hepatic hemangiomas from metastatic colorectal/breast carcinoma: a multiple reader ROC analysis using a jackknife technique. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;20(6):905-13.
- R. D. Haemorrhage after fine-needle aspiration biopsy of an hepatic haemangioma. *Med J Aust*. 1993.
- HeiloA, StenwigAE. Liver hemangioma: US-guided 18-gauge core-needle biopsy. *Radiology*. 1997;204(3):719-22.
- Caturelli E, Rapaccini GL, Sabelli C, De Simone F, Fabiano A, Romagna-Manoja E, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of hepatic hemangioma. *Liver*. 1986;6(6):326-30.
- Mungovan JA, Cronan JJ, Vacarro J. Hepatic cavernous hemangiomas: lack of enlargement over time. *Radiology*. 1994;191(1):111-3.
- Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut*. 1991;32(6):677-80.
- Nghiem HV, Bogost GA, Ryan JA, Lund P, Freeny PC, Rice KM. Cavernous hemangiomas of the liver: enlargement over time. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(1):137-40.
- Yoshida J, Yamasaki S, Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T, Hasegawa H, et al. Growing cavernous haemangioma of the liver: 11-fold increase in volume in a decade. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(4):414-6.
- Pietrabissa A, Giulianotti P, Campatelli A, Di Candio G, Farina F, Signori S, et al. Management and follow-up of 78 giant haemangiomas of the liver. *Br J Surg*. 1996;83(7):915-8.
- Hotokezaka M, Kojima M, Nakamura K, Hidaka H, Nakano Y, Tsuneyoshi M, et al. Traumatic rupture of hepatic hemangioma. *J Clin Gastroenterol*. 1996;23(1):69-71.

22. Gedaly R, Pomposelli JJ, Pomfret EA, Lewis WD, Jenkins RL. Cavernous hemangioma of the liver: anatomic resection vs. enucleation. *Arch Surg.* 1999;134(4):407-11.
23. Farges O, Daradkeh S, Bismuth H. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? *World J Surg.* 1995;19(1):19-24.
24. Reading NG, Forbes A, Nunnerley HB, Williams R. Hepatic haemangioma: a critical review of diagnosis and management. *Q J Med.* 1988;67(253):431-45.
25. Curry MP, Chopra S. Hepatic hemangioma [Electronic]: UpToDate; 2010. Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=hep_dis/19680&selectedTitle=2~58&source=search_result#H17.
26. Frieden IJ. Which hemangiomas to treat--and how? *Arch Dermatol.* 1997;133(12):1593-5.
27. Metry DW. Management of infantile hemangiomas [Electronic]: UpToDate; 2010. Available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=ped_derm/6250&selectedTitle=3~150&source=search_result.
28. Walker RS, Custer PL, Nerad JA. Surgical excision of periorbital capillary hemangiomas. *Ophthalmology.* 1994;101(8):1333-40.
29. Grantzow R, Schmittenebecher P, Cremer H, Höger P, Rössler J, Hamm H, et al. Hemangiomas in infancy and childhood. S 2k Guideline of the German Society of Dermatology with the working group Pediatric Dermatology together with the German Society for Pediatric Surgery and the German Society for Pediatric Medicine. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(4):324-9.
30. Gangopadhyay AN, Sinha CK, Gopal SC, Gupta DK, Sahoo SP, Ahmad M. Role of steroid in childhood haemangioma: a 10 years review. *Int Surg.* 1997;82(1):49-51.
31. Leonardi-Bee J, Batta K, O'Brien C, Bath-Hextall FJ. Interventions for infantile haemangiomas (strawberry birthmarks) of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(5):CD006545.
32. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med.* 2010;362(11):1005-13.
33. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol.* 2001;137(9):1208-13.
34. Delesalle F, Staumont D, Houmany MA, Breviere GM, Piette F. Pulse methylprednisolone therapy for threatening periocular haemangiomas of infancy. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(5):429-32.
35. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr.* 1996;128(1):141-6.
36. Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, et al. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2007;119(6):e1239-47.
37. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2649-51.
38. Frieden IJ, Drolet BA. Propranolol for infantile hemangiomas: promise, peril, pathogenesis. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(5):642-4.
39. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009;124(3):e423-31.
40. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter GT. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope.* 2010;120(4):676-81.
41. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics.* 2011;128(2):e259-66.
42. Xu SQ, Jia RB, Zhang W, Zhu H, Ge SF, Fan XQ. Beta-blockers versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: an evidence-based systematic review. *World J Pediatr.* 2013;9(3):221-9.
43. Chao YH, Liang DC, Chen SH, Wang LY, Yeh TC, Liu HC. Interferon-alpha for alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatr Int.* 2009;51(4):469-73.
44. Jimenez-Hernandez E, Duenas-Gonzalez MT, Quintero-Curiel JL, Velasquez-Ortega J, Magana-Perez JA, Berges-Garcia A, et al. Treatment with interferon-alpha-2b in children with life-threatening hemangiomas. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):640-7.
45. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 1992;326(22):1456-63.
46. Fledelius HC, Illum N, Jensen H, Prause JU. Interferon-alfa treatment of facial infantile haemangiomas:

- with emphasis on the sight-threatening varieties. A clinical series. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(4):370-3.
47. Garmendia G, Miranda N, Borroso S, Longchong M, Martinez E, Ferrero J, et al. Regression of infancy hemangiomas with recombinant IFN-alpha 2b. *J Interferon Cytokine Res*. 2001;21(1):31-8.
48. Bauman NM, Burke DK, Smith RJ. Treatment of massive or life-threatening hemangiomas with recombinant alpha(2a)-interferon. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(1):99-110.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE ALFAINTERFERONA

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

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

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

- redução das proporções da lesão, com diminuição dos sintomas dela decorrentes ou minimização do risco de dano funcional ou estético permanente.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso de alfa interferona na gravidez; portanto, caso engravide, deve avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos mais comuns: dor de cabeça, cansaço, ansiedade, tristeza, irritabilidade, febre, tontura, coceira, queda de cabelo, secura na pele, borramento da visão, gosto metálico na boca, alteração nas enzimas do fígado e reações no local de aplicação da injeção (dor, coceira e vermelhidão).

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

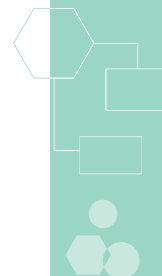
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

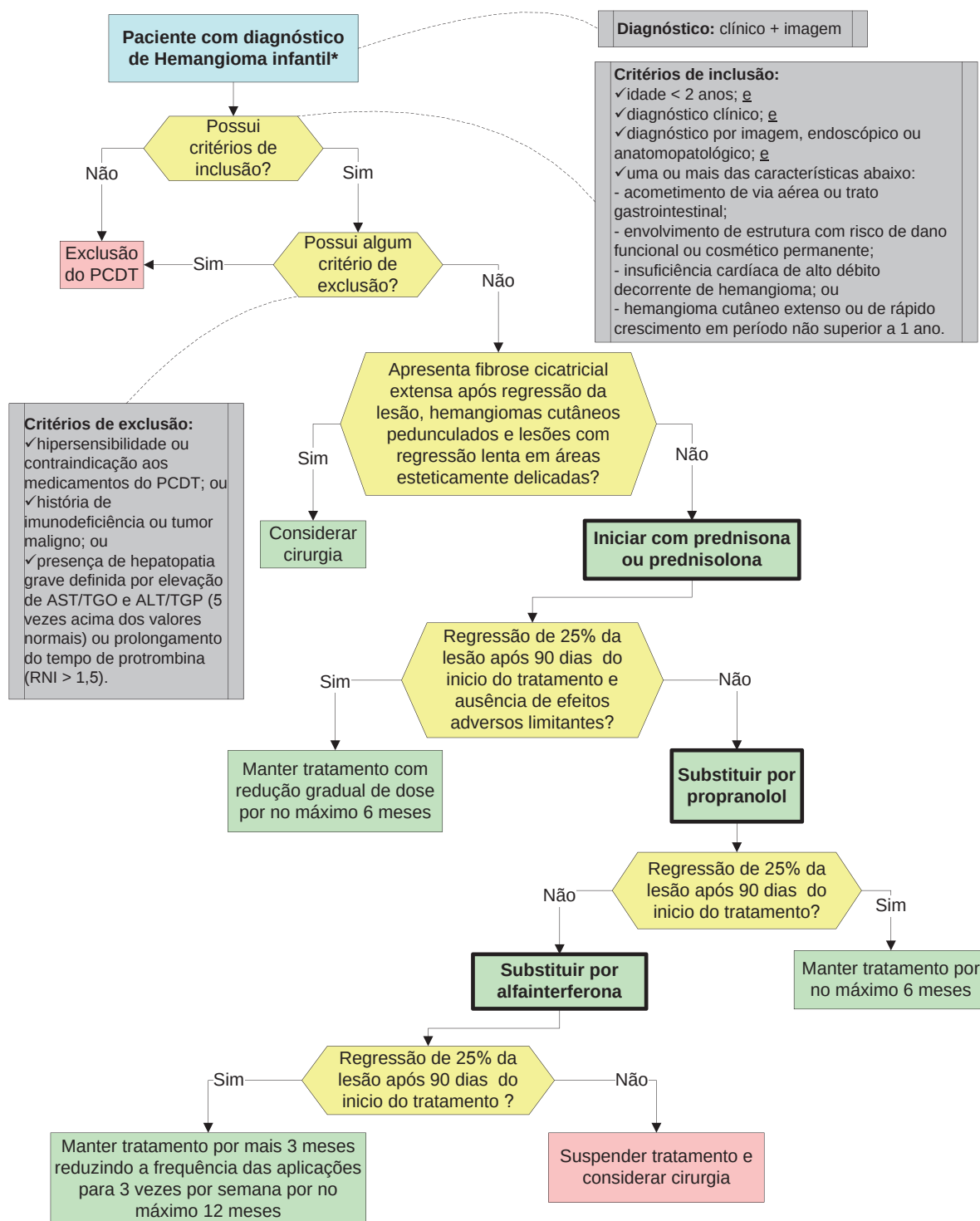
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

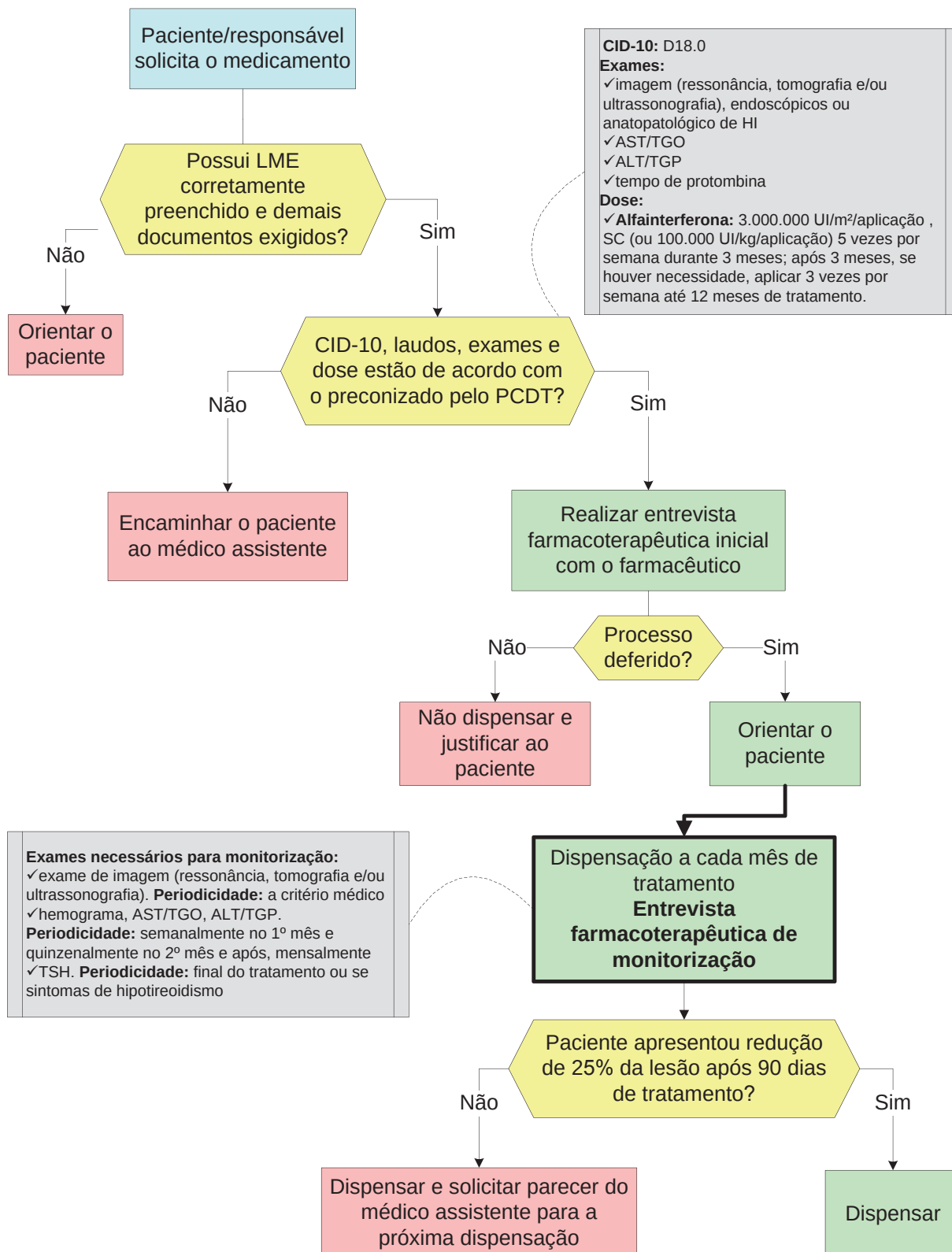


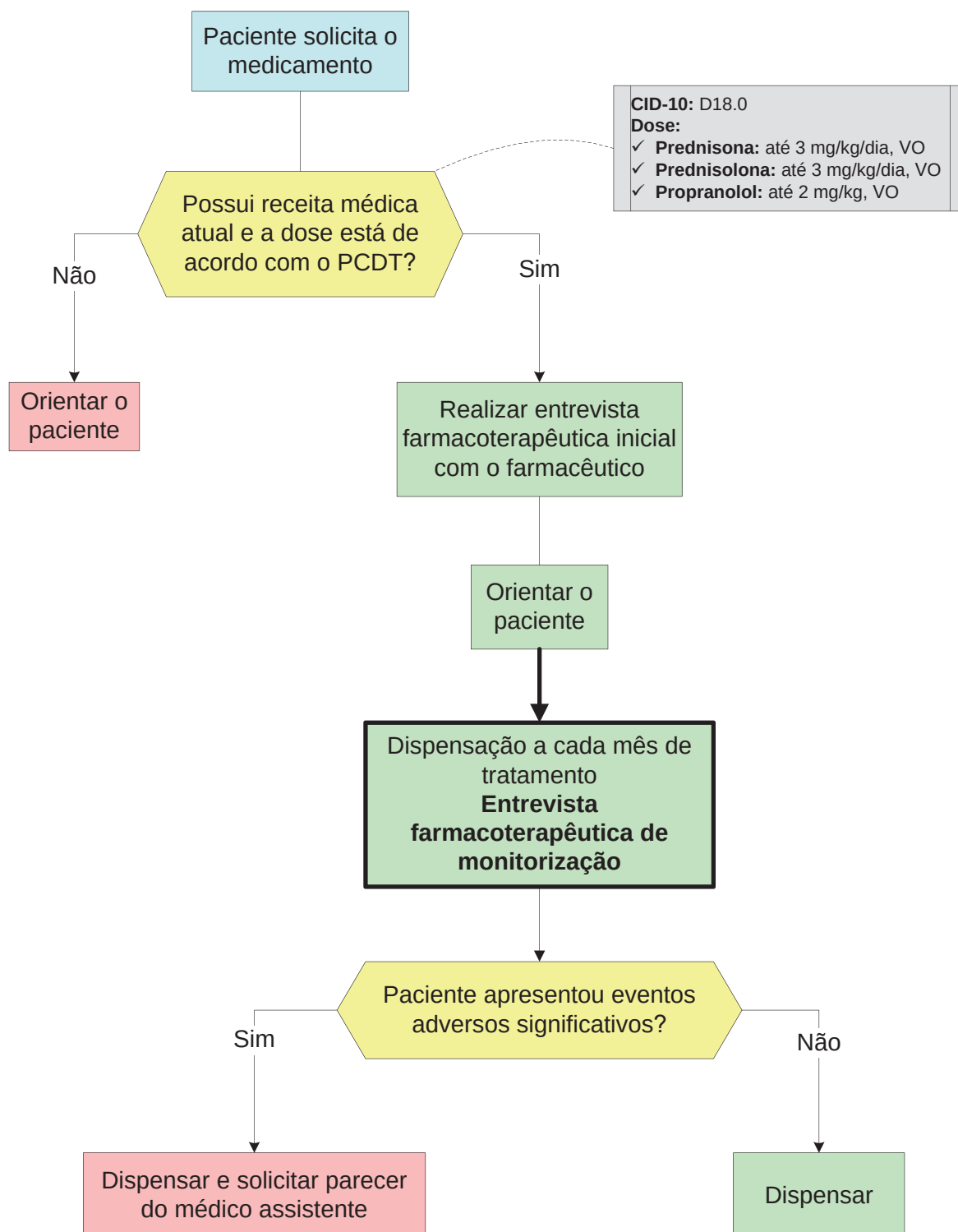
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO HEMANGIOMA INFANTIL

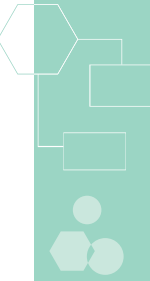


* Pacientes com diagnóstico de Hemangioma hepático com lesões > 5 cm e sintomáticos, considerar ressecção cirúrgica. Com contraindicação à cirurgia, considerar embolização da lesão por arteriografia e uso de alfainterferona.
OBS: O tempo de tratamento deve ser apenas o suficiente para a regressão das lesões a ponto de não apresentarem mais risco de vida ou de complicações funcionais ou estéticas.

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ALFAINTERFERONA HEMANGIOMA INFANTIL



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PREDNISONA, PREDNISOLONA E PROPRANOLOL
HEMANGIOMA INFANTIL**



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

HEMANGIOMA INFANTIL

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual idade de diagnóstico? _____

2.2 Qual a localização do tumor? _____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

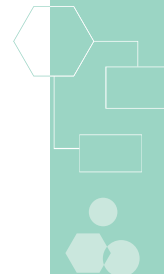
2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Para alfainterferona

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Neutrófilos							
Leucócitos							
Plaquetas							
AST/TGO							
ALT/TGP							
TSH		xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista						
Data realizada						
Data prevista						
Data realizada						
Hemoglobina						
Neutrófilos						
Leucócitos						
Plaquetas						
AST/TGO						
ALT/TGP						
TSH	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	xxxxxxx	

3.1 Regressão de 25% da lesão após 90 dias de tratamento?

sim → Dispensar

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para suspensão ou troca do medicamento

3.2 Apresentou alteração significativa de algum exame laboratorial?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose, suspensão ou troca do medicamento

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose, suspensão ou troca do medicamento



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

HEMANGIOMA INFANTIL

☐ ALFAINTERFERONA ☐ PREDNISONA ☐ PREDNISOLONA ☐ PROPRANOLOL

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- Hemangiomas são tumores benignos formados por vasos sanguíneos enovelados.
- A grande maioria não apresenta complicações nem necessita de tratamento, mas alguns deles podem estar associados a alterações estéticas importantes ou sua localização pode interferir com a visão, respiração, alimentação ou audição da criança. Nestes casos, o tratamento pode ser indicado.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos reduzem o tamanho do tumor, aliviam os sintomas, previnem ou reverterem as complicações decorrentes da doença.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

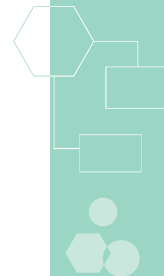
- Conserve o medicamento na embalagem original, bem fechados
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- **Prednisona, prednisolona e propranolol:** guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- **Alfainterferona:** guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **Prednisona e propranolol:** tome os comprimidos com água, sem mastigar ou triturar, de preferência durante ou após as refeições.
- **Prednisolona e propranolol solução oral:** tome a solução na quantidade indicada sem misturar com água.
- **Alfainterferona:** deve ser aplicada por via subcutânea e você mesmo pode realizar o procedimento. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- Tome exatamente a dose prescrita que médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como: reações no local de aplicação da injeção (dor, coceira e vermelhidão), dores de cabeça, cansaço, febre, alteração nas enzimas do fígado, diminuição da imunidade, secura na pele, entre outras.



- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

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 DO SUS.

PARA ALFAINFERFERONA:

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



HEPATITE AUTOIMUNE

Portaria SAS/MS nº 457, de 21 de maio de 2012.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Para a análise da eficácia dos tratamentos específicos de hepatite autoimune atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed e Cochrane. Foram avaliados todos os estudos disponíveis e selecionados metanálises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até 08/03/2012, além da consulta em livros-texto e no UpToDate, versão 20.2.

Na base Medline/Pubmed, a busca foi realizada utilizando a seguinte estratégia: (“hepatitis, autoimmune” [MeSH Terms] OR “autoimmune hepatitis” [All Fields]) AND (“humans” [MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])), que resultou em 89 artigos.

Foi realizada consulta no Pubmed, com a expressão “hepatitis, autoimmune” AND Cochrane, que resultou em uma revisão sistemática.

2 INTRODUÇÃO

Em 1950, Waldenström descreveu uma série de casos de mulheres jovens com uma forma de hepatite grave associada a rash acneiforme, aranhas vasculares, amenorreia e marcada elevação das concentrações séricas de gamaglobulina. Estabelecida sua origem imunológica, a doença passou a ser conhecida como “hepatite lupoide” ou “hepatite autoimune crônica ativa”. Em dois encontros internacionais - em 1992, em Brighton no Reino Unido e, em 1994, em Los Angeles nos Estados Unidos -, especialistas reconheceram que os termos crônica e ativa eram desnecessários, pois a doença é a priori crônica, mas nem sempre é ativa, em razão de seu caráter flutuante. Desse modo, foi recomendado o uso da expressão hepatite autoimune (HAI) para sua designação (1).

A prevalência da HAI, baseada em estatísticas internacionais realizadas na Europa setentrional, situa-se em cerca de 17 casos por 100.000 habitantes, com uma incidência anual de 1,9 casos por 100.000 habitantes (1). No Brasil, a incidência não é plenamente conhecida. Em um Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune, apresentado no XVI Congresso Brasileiro de Hepatologia em 2001, sua prevalência foi de 3,3% (2) dentre as causas de hepatopatia crônica. As principais características da HAI são um quadro histológico de hepatite de interface (periportal ou perisseptal), hipergamaglobulinemia, presença de autoanticorpos tissulares e responsividade à terapia imunossupressora na maioria dos casos (1). Na HAI tipo 1, os principais anticorpos são fator antinuclear (FAN), antímusculo liso (AML), pANCA e anti-SLA/LP. Anti-LKM1 e o anticítosol hepático 1 (ALC-1), isoladamente ou em associação, caracterizam a HAI tipo 2 (3).

Em aproximadamente 50% dos casos, o início da doença é insidioso, com os pacientes apresentando fadiga, náuseas, anorexia, perda de peso, dor ou desconforto abdominais, icterícia, rash cutâneo, artralgias e mialgias. Ao exame físico, podem estar presentes hepatoesplenomegalia, ascite, eritema palmar, aranhas vasculares, edema periférico e encefalopatia (1,4). Cerca de 30% dos pacientes apresentam um quadro agudo, com icterícia marcada, sendo essenciais a identificação precoce e o tratamento adequado para evitar progressão para insuficiência hepática. O restante dos casos são assintomáticos, sendo identificados pelo achado incidental de aumento dos níveis séricos de transaminases (1).

A história natural e o prognóstico da HAI dependem do grau de atividade da doença e da presença ou não de cirrose (4). Elevação sustentada de aminotransferases séricas (ALT ou AST) acima de 10 vezes

Consultores: Guilherme Becker Sander, Cláudio Augusto Marroni, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Luciana Costa Xavier e Mileine Mosca

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

o limite superior da normalidade ou de 5 vezes das mesmas enzimas juntamente com a elevação de 2 vezes o valor normal de gamaglobulina associam-se a aumento na mortalidade, que pode atingir 90% em 10 anos (5,6). A mortalidade chega a 40% nos primeiros seis meses nos portadores de doença grave que não receberam terapia imunossupressora (6). A mortalidade em pacientes com cirrose não tratados é de 58% em 5 anos, sendo que a presença desta doença parece não influenciar na resposta terapêutica (7).

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

- K75.4 Hepatite autoimune

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da HAI é feito pela soma de informações clínicas, bioquímicas, histológicas e de resposta ao tratamento. Devem ser afastadas causas virais, tóxicas e metabólicas antes que se possa firmar o diagnóstico. Corroboram o diagnóstico aumento expressivo nas concentrações séricas de gamaglobulinas, grau de elevação das aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) superior ao grau de elevação da fosfatase alcalina, presença de FAN, AML ou anti-LKM1 positivos, ausência de antimitocôndria e histologia com hepatite de interface sem lesões biliares, granulomas ou alterações proeminentes sugestivas de outra doença.

Em 1992, foi realizado um painel com 27 especialistas em HAI em que os critérios diagnósticos foram discutidos, tendo sido criado um escore diagnóstico, com a finalidade de padronização da doença (8). Esse escore foi estudado em uma série de contextos. Com base nesses estudos, em 1998 nova reunião foi realizada, sendo os critérios revisados e o escore levemente modificado, principalmente com a finalidade de excluir com maior precisão as doenças colestáticas. Os critérios modificados e que continuam válidos podem ser vistos na Tabela 1.

Tabela 1: Escore revisado e adaptado para o diagnóstico de hepatite autoimune (ERDHAI) (9)

PARÂMETRO	ESCORE	NOTAS EXPLICATIVAS
Sexo feminino	+2	
Relação fosfatase alcalina/AST (TGO) (ou ALT/TGP)		a
< 1,5	+2	
1,5-3,0	0	
> 3,0	-2	
Gamaglobulina ou IgG (nº de vezes acima do normal)		
> 2,0	+3	
1,5-2,0	+2	
1,0-1,5	+1	
< 1,0	0	
FAN, AML ou anti-LKM1		b
> 1:80	+3	
1:80	+2	
1:40	+1	
< 1:40	0	
Antimitocôndria positivo	-4	
Marcadores de hepatites virais		c
Reagente	-3	
Não reagente	+3	
Consumo de fármacos hepatotóxicos atual ou recente		
Presente	-4	
Ausente	+1	
Consumo médio de álcool		
< 25 g/dia	+2	
> 60 g/dia	-2	
Histologia hepática		

Infiltrado periportal com necrose em saca-bocado	+3	
Infiltrado linfoplasmocitário predominante	+1	
Hepatócitos em roseta	+1	
Nenhum dos critérios acima	-5	
Alterações biliares	-3	
Outras alterações	-3	
Outra doença autoimune (própria ou em familiar de 1º grau)	+2	
Parâmetros opcionais		
Positividade de outro anticorpo associado a HAI	+2	d,e
HLA DR3, DR7 ou DR13	+1	d,f
Resposta ao tratamento imunossupressor		g
Completa	+2	h
Recaída com a diminuição	+3	i

a) É calculado com a divisão do número de vezes acima do limite superior da normalidade da fosfatase alcalina pelo número de vezes acima do limite superior da normalidade das aminotransferases/transaminases.

b) Consideram-se os títulos medidos por imunofluorescência indireta em tecidos de roedores ou para FAN em células Hep-2. Títulos baixos em crianças podem ter significado, devendo ser atribuído pelo menos 1 ponto (especialmente de anti-LKM1).

c) Consideram-se os resultados laboratoriais não reagentes de anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc total, anti-HCV e HCV-RNA qualitativo. Se há suspeita de uma etiologia viral, pode ser necessária a exclusão de citomegalovírus e de vírus Epstein-Barr.

d) São válidos para pontuação apenas se FAN, AML e anti-LKM1 forem negativos.

e) Incluem anti-SLA/LP, p-ANCA, anti-ASGPR, anti-LC1 e antissulfatide.

f) HLA DR7 e DR13 foram incluídos no escore original de acordo com resultados de estudo realizado em São Paulo (10).

g) Se o paciente ainda não foi tratado, desconsiderar e utilizar ponto de corte pré-tratamento (ver a seguir), incluindo a pontuação apropriada após o início da terapia.

h) Considera-se resposta completa a ocorrência de pelo menos uma das seguintes situações: 1) melhora importante dos sintomas associada à normalização de AST/TGO, ALT/TGP, bilirrubinas e gamaglobulinas no prazo de 1 ano do início do tratamento e mantido por 6 meses; 2) melhora dos sintomas em 50% de AST, ALT e bilirrubinas no primeiro mês de tratamento e AST e ALT permanecendo no máximo 2 vezes o limite superior da normalidade durante os primeiros 6 meses da terapia de manutenção; 3) biópsia durante este período mostrando no máximo atividade mínima.

i) Considera-se recaída a ocorrência de uma das seguintes situações após resposta completa: 1) aumento de AST ou ALT 2 vezes acima do limite superior da normalidade; 2) biópsia hepática mostrando doença ativa; 3) retorno de sintomas que necessitem aumento da imunossupressão acompanhado de elevação de AST ou ALT.

A partir do escore obtido, o diagnóstico de HAI é feito da seguinte forma:

a) Pacientes que ainda não tenham sido tratados com imunossupressores:

- ERDHAI de 10 a 15 (diagnóstico provável de HAI);
- ERDHAI acima de 15 (diagnóstico definido de HAI).

b) Pacientes já tratados com imunossupressores:

- ERDHAI de 12 a 17 (diagnóstico provável de HAI);
- ERDHAI acima de 17 (diagnóstico definido de HAI).

Em pacientes sem resposta prévia a imunossupressores não se exclui a possibilidade do diagnóstico; recomenda-se, contudo, investigação complementar para exclusão de outras doenças, especialmente se houver alterações colestáticas no perfil bioquímico.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentem as duas condições abaixo (11):

- diagnóstico definido ou provável de HAI segundo a escala ERDHAI; e
- pelo menos um dos itens abaixo:

a) AST 10 vezes acima do valor normal (6);

b) AST 5 vezes acima do valor normal associado a gamaglobulina 2 vezes acima do valor normal (6);

c) hepatite de interface, necrose em ponte ou multilobular à histologia (12);



- d) cirrose com atividade inflamatória (13);
- e) sintomas constitucionais incapacitantes.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentem:

- biópsia hepática com ausência de infiltrado inflamatório (ausência de atividade), mesmo com cirrose, pois não há evidência de benefício de terapia imunossupressora nestes casos;
- contraindicação à utilização de prednisona ou azatioprina; ou
- evidência de causas infecciosas, tóxicas ou metabólicas.

7 CASOS ESPECIAIS

Crianças

O tratamento preconizado para crianças é semelhante ao dos adultos, tanto com prednisona em monoterapia quanto com prednisona e azatioprina, porém o tratamento tem sido menos estudado nessa faixa etária. Com a intenção de diminuir os efeitos deletérios sobre o crescimento, o desenvolvimento ósseo e a aparência física, é comum o uso de corticosteroide em dias alternados (14). Pacientes pediátricos podem apresentar gravidade maior do que os adultos, com menor probabilidade de remissão sustentada sem o uso de medicamentos e maiores taxas de recidiva.

Mulheres pós-menopáusicas e pacientes idosos

Este grupo não difere quanto ao benefício alcançado com a terapia ou quanto à gravidade da apresentação clínica, tendo as mesmas indicações de tratamento dos outros pacientes. Entretanto, apresentam risco aumentado para osteopenia, osteoporose e fraturas com o uso de corticosteroide, especialmente se prolongado. Os regimes de manutenção devem ser realizados com doses baixas de corticosteroide ou com azatioprina, caso ocorram múltiplas recaídas. Também deve ser oferecida profilaxia para osteoporose quando os pacientes estiverem recebendo mais de 5 mg de prednisona por mais de três meses, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde estabelecido para osteoporose.

Portadores de cirrose

Pacientes com cirrose respondem ao tratamento tão bem quanto os não cirróticos (7). Os com ascite e encefalopatia hepática têm pior prognóstico, mas a estabilização pode ser obtida com terapia específica para a descompensação hepática associada a imunossupressores. A decisão de transplante deve ser adiada, se possível por duas semanas, a fim de se observar a resposta terapêutica. Pode haver maior incidência de efeitos adversos do corticosteroide, secundários a hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, motivo pelo qual preconizam-se doses baixas de corticosteroide ou associação com azatioprina.

Gestantes

Pacientes com HAI e com cirrose não têm contraindicação para gestação, embora haja maior risco de parto prematuro, baixo peso ao nascimento e necessidade de cesariana. Pacientes com quadros avançados de cirrose podem ter complicações durante a gestação pelas alterações hemodinâmicas que ocorrem; está indicada contracepção se estiverem menstruando. A maioria das mulheres com cirrose avançada já apresenta amenorria, não necessitando de anticoncepção. Existe preocupação com o potencial teratogênico da azatioprina. Mesmo que esse risco seja baixo, recomenda-se, durante a gestação, tratamento em monoterapia com corticosteroide, que elimina essa apreensão (14).

Pacientes com HAI de apresentação aguda

Os pacientes podem se apresentar com hepatite aguda e, raramente, com HAI fulminante. Devem ser tratados prontamente com corticosteroides, sendo a taxa de resposta semelhante à de outros pacientes com HAI.

Pacientes com sobreposição de manifestação (overlap)

Algumas características da HAI, como hipergamaglobulinemia, autoanticorpos e hepatite de interface

podem estar presentes em outras doenças hepáticas. Em alguns casos, pode haver sobreposição de manifestações em que duas doenças possam coexistir. Há diversos relatos de sobreposição de HAI com doenças colestáticas, principalmente cirrose biliar primária (CBP) e colangite esclerosante (CE). Não existe uma nomenclatura unificada internacionalmente para essas situações, sendo frequentemente denominadas de HAI/CBP, CBP com anticorpo antimitocondrial (AMA) negativo, HAI com AMA positivo, HAI colestática, HAI/CE, colangite autoimune e colangiopatia autoimune. Essas síndromes são denominadas de HAI com overlap. Pacientes com AMA (especialmente o subtipo M2) devem ser considerados, segundo o conhecimento atual, como portadores de cirrose biliar primária e deverão receber tratamento para esta condição (9). Pacientes com HAI colestática são considerados atualmente como tendo a mesma evolução da HAI clássica, respondendo bem a imunossuppressores. Overlap de HAI/CE é mais comum em crianças, normalmente respondendo bem a corticosteroides.

8 TRATAMENTO

Três ensaios clínicos clássicos avaliaram a utilidade da terapia imunossupressora para HAI. O primeiro, publicado em 1971, avaliou 49 pacientes com o diagnóstico de “hepatite crônica ativa”. Os pacientes foram randomizados para receber prednisolona (15 mg) ou permanecer em acompanhamento sem tratamento. Houve diminuição significativa dos níveis da bilirrubina sérica e das globulinas totais com aumento dos níveis de albumina sérica dos que receberam prednisolona em relação aos controles. Após 6 anos de acompanhamento, morreram 3 (13,6%) dos 22 pacientes do grupo prednisolona e 15 (55,6%) dos 27 do grupo controle ($p < 0,01$) (15).

Um segundo estudo realizado em 63 pacientes com “doença hepática crônica ativa acentuada” comparou o tratamento com prednisona (20 mg/dia), prednisona (10 mg/dia) associada a azatioprina (50 mg/dia), azatioprina (100 mg/dia) ou placebo. O estudo foi duplo-cego, mas não deixou claro se os grupos foram randomizados. Houve aumento na sobrevida, resolução dos exames de bioquímica hepática e melhora histológica nos pacientes que receberam prednisona ou associação de prednisona e azatioprina em relação ao grupo azatioprina em monoterapia e ao grupo placebo (6).

Um terceiro estudo randomizado com 47 pacientes comparou a eficácia de prednisona (15 mg/dia) em relação a azatioprina (75 mg/dia) na terapia de manutenção de pacientes com “hepatite crônica ativa” após tratamento de indução com prednisona (30 mg/dia) e azatioprina (112,5 mg/dia) por 4 semanas. O estudo foi interrompido após 2 anos de seguimento, pois a sobrevida no grupo prednisona naquele momento era de 95% e no grupo azatioprina, de 72%. Os autores não calcularam a significância estatística exata, pois os dados não tinham uma distribuição normal (13). Analisando-se os resultados desses estudos, fica claro o benefício de prednisona em monoterapia ou associada a azatioprina, mas não de azatioprina isoladamente, em aumentar a expectativa de vida desses pacientes.

Havia dúvida quanto ao impacto da insuficiência hepática na biotransformação de prednisona a prednisolona, que é o seu metabólito ativo, o que poderia diminuir sua eficácia em pacientes hepatopatas. Um estudo avaliou os parâmetros farmacocinéticos de prednisona em comparação com os mesmos parâmetros em voluntários saudáveis. Não foi encontrada nenhuma diferença no metabolismo de prednisona em pacientes com doença hepática crônica ativa (16), concluindo-se que ela pode ser utilizada com segurança em pacientes com HAI.

Prednisona isoladamente ou em dose baixa associada a azatioprina é a base da indução do tratamento de HAI (14). Ambos os esquemas de tratamento são equivalentemente eficazes na indução da remissão, sendo que a terapia combinada permite uso de metade das doses de prednisona. A associação de prednisona e azatioprina é preferida pela menor frequência de efeitos adversos secundários ao corticosteroide (incidência de 10% versus 44%) (17). O uso de azatioprina isoladamente é uma alternativa (Tabela 2) como forma de tratamento de manutenção, para pacientes com resposta incompleta ao tratamento indutor de remissão ou com múltiplas recaídas (14).



Tabela 2: Indicações ideais para monoterapia com prednisona ou associação de prednisona e azatioprina (14)

PREDNISONA E AZATIOPRINA	PREDNISONA EM MONOTERAPIA
Mulheres pós-menopáusicas	Citopenias
Osteoporose	Gestação
Diabetes	Doença maligna atual
Hipertensão arterial sistêmica	Curto período de tratamento (< 6 meses)
Labilidade emocional/depressão	Deficiência de tiopurina-metiltransferase
Obesidade	
Acne	

O tratamento é iniciado conforme as doses preconizadas na Tabela 3 e mantido até a remissão, falha terapêutica, resposta incompleta ou toxicidade por medicamentos.

Remissão

Caracteriza-se por ausência de sintomas, normalização dos níveis de bilirrubinas e gamaglobulina, ALT e AST abaixo do limite superior da normalidade e melhora histológica com no máximo infiltrado portal e ausência de hepatite de interface. As melhoras clínica e bioquímica precedem a melhora histológica em 3 a 6 meses, sendo essencial a comprovação da remissão histológica antes da interrupção do tratamento.

Falha terapêutica

Caracteriza-se por aumento de AST em dois terços do valor pré-tratamento, piora da atividade histológica ou surgimento de encefalopatia ou de ascite a despeito de adequada adesão ao tratamento. Os pacientes devem ser tratados com as doses preconizadas para falha do tratamento de indução da remissão (ver item 8.2). Apenas 20% alcançarão remissão histológica, sendo que os demais necessitarão de tratamento continuado. Não havendo resposta adequada, com insuficiência hepática irreversível, deverá ser indicado transplante hepático, com resultados excelentes e sobrevida de 10 anos de 75%. Pode haver recorrência pós-transplante em 40% dos casos, sendo mais histológica do que clínica (3).

Resposta incompleta

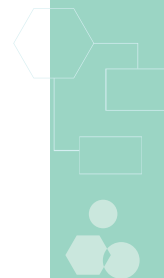
Corresponde a melhoras clínica, bioquímica e histológica, contudo sem resposta completa após 3 anos de tratamento contínuo. Os pacientes devem ser mantidos em tratamento de manutenção com prednisona (dose baixa) ou azatioprina (ver item 8.2) (18,19).

Toxicidade por medicamento

Há necessidade de redução ou interrupção temporária ou definitiva do uso do medicamento. Prednisona é o fármaco que mais frequentemente causa toxicidade. Se o paciente ainda não estiver em uso de azatioprina e houver condições de fazê-lo, ela pode ser utilizada para redução da dose do corticosteroide. Quando os efeitos adversos são intensos, reduz-se à dose mínima possível para tentar evitá-los, sendo em alguns casos necessário interromper o tratamento. Na presença de hepatite colestática, pancreatite, rash ou citopenia importante secundários a azatioprina, a interrupção do fármaco é mandatória.

Recaída

Pacientes com recaída após a retirada da imunossupressão que se segue à remissão histológica devem ser novamente encaminhados para tratamento de indução da remissão (Tabela 3). A recaída é caracterizada pela recrudescência dos sintomas clínicos com aumento de ALT duas vezes acima do limite superior da normalidade. A taxa de recaída é da ordem de 20% após comprovada remissão histológica e chega a 80% quando há atividade periportal no momento da retirada da imunossupressão, o que enfatiza a necessidade de comprovação histológica da remissão antes de se suspender a imunossupressão. Após uma segunda recaída, a probabilidade de se alcançar remissão duradoura sem imunossupressão é muito baixa, devendo-se manter o paciente em regime de doses baixas de prednisona ou em monoterapia com azatioprina (ver item 8.2).



Outras opções terapêuticas

Micofenolato

Até 20% dos pacientes não respondem ou são intolerantes ao tratamento de primeira linha. Uma série de casos prospectiva com 59 pacientes (20) avaliou a resposta destes pacientes ao uso de micofenolato. Ao total, 59,3% dos pacientes tiveram resposta completa. Nenhum dos pacientes foi não respondedor. Em virtude da ausência de estudos controlados este medicamento não foi incluído neste Protocolo.

Budesonida

Um ensaio clínico randomizado, de fase IIb, com 6 meses de acompanhamento, comparou budesonida 3 mg duas a três vezes ao dia, com prednisona 10-40 mg ao dia, ambas associadas a azatioprina 1-2 mg/kg/dia. O desfecho principal, que era normalização de transaminases sem efeitos adversos esteróide-específicos, foi obtido em 47% do grupo budesonida e 18,4% do grupo prednisona ($P < 0,001$) (21). Contudo a budesonida apresentação para uso oral não está disponível comercialmente no Brasil, não sendo recomendada neste Protocolo.

8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO (152,153)

Os esquemas de administração de imunossupressores são os seguintes:

Indução da remissão

Em adultos, utilizam-se as doses preconizadas na Tabela 3. Em crianças, as doses iniciais recomendadas são de 2 mg/kg de prednisona (dose máxima de 60 mg/dia), sendo possível a associação de azatioprina como medida para redução da dose de corticosteróide (14).

Tabela 3: Doses do tratamento de indução da remissão em adultos

Semanas em tratamento	Tratamento combinado		Prednisona em monoterapia
	Prednisona (mg/dia)	Azatioprina (mg/dia)	Prednisona (mg/dia)
1	30	50-150	60
1	20	50-150	40
2	15	50-150	30
Manutenção até o desfecho do tratamento	5-15	50-150	20

Esquema para falha do tratamento de indução da remissão

Deve-se iniciar com prednisona em monoterapia (60 mg/dia) ou prednisona (30 mg/dia) associada à azatioprina (150 mg/dia). As doses são reduzidas mensalmente enquanto houver melhora laboratorial (redução de 10 mg/mês para prednisona e de 50 mg/mês para azatioprina) até atingir-se a dose de 10 mg/dia de prednisona e de 50 mg/dia de azatioprina ou 20 mg/dia de prednisona em monoterapia, quando os pacientes devem ser tratados como os que se encontram em regimes de tratamento convencional.

Esquema para resposta incompleta ou a partir da segunda recaída

A manutenção com prednisona em doses baixas é preconizada para resposta incompleta ou a partir da segunda recaída. Após remissão clínica e bioquímica com a terapia de indução, reduz-se a dose de prednisona (2,5 mg) enquanto houver estabilidade clínico-laboratorial até encontrar-se a dose mínima eficaz para manter o paciente assintomático e AST 5 vezes abaixo do limite superior da



normalidade. A maior vantagem da estratégia de monoterapia com corticosteroide em doses baixas é a prevenção da teratogenicidade de azatioprina em mulheres em idade fértil.

A manutenção com azatioprina em monoterapia tem as mesmas indicações da manutenção com prednisona em doses baixas. Após remissão clínica e bioquímica com a terapia de indução, a dose de azatioprina é aumentada gradualmente (até 2 mg/kg/dia), permitindo redução da dose de corticosteroide. A maior vantagem da estratégia de monoterapia com azatioprina é a prevenção dos efeitos adversos dos corticosteroides, em especial nas pacientes pós-menopáusicas.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser mantido por tempo indeterminado, havendo reduções de dose ou interrupção de acordo com a resposta do paciente.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Aumento da expectativa de vida;
- Melhora da qualidade de vida;
- Melhora dos sintomas clínicos;
- Diminuição da atividade inflamatória à biópsia hepática;
- Normalização dos níveis das aminotransferases;
- Prevenção de recaídas.

9 MONITORIZAÇÃO

Para pacientes em uso de corticosteroides, recomenda-se realizar dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum para identificação e tratamento de potenciais efeitos adversos sobre o metabolismo glicídico e equilíbrio hidro-eletrolítico. Para pacientes em uso de corticosteroides por períodos superiores a seis semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica (22).

A azatioprina se transforma rapidamente, depois de ingerida, em 6-mercaptopurina que por sua vez é metabolizada por três vias, duas catabólicas e uma anabólica. A via catabólica de metilação se efetua pela ação da enzima TPMT (tiopurina metil-transferase) e a outra de oxidação pela xantina oxidase (XO). A via anabólica se inicia pela ação da enzima HGPRT (hipoxantina-fosfo-ribosil-transferase) sobre a 6-mercaptopurina e leva a formação dos metabólitos ativos 6-TGN (6-tioguanínicos) que são os responsáveis pela ação imunossupressora e mielotóxica da azatioprina. Pacientes que geneticamente não apresentam atividade da enzima TPMT, ou a tem em nível muito baixo, são intolerantes à azatioprina em razão da maior oferta de 6-mercaptopurina para se formar 6TGN. Esses pacientes são extremamente sensíveis ao uso da azatioprina, mesmo com doses baixas, e a mielotoxicidade nessas situações se manifesta precocemente, após poucos dias de uso (23,24). Desta forma deve-se realizar hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e no terceiro meses e, após, mensalmente (25). A redução de dose ou suspensão da azatioprina devem ser feitas a critério médico. A determinação de 6-TGN poderá vir a ser útil para monitorizar a dose a ser ministrada e propiciar aumento de sua eficácia, sobretudo para os doentes com alta atividade da TPMT. Isso tem ainda fundamento limitado, mas algumas evidências demonstram que cerca de 30% dos pacientes sob uso prolongado de azatioprina não formam, em nível detectável pela metodologia atual (HPLC), os metabólitos ativos desse imunossupressor.

A hepatotoxicidade da azatioprina é incomum e parece estar relacionada ao metabólito 6-metil-mercaptopurina. Deve ser realizado controle de AST e ALT na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e, após, trimestralmente. Caracterizada hepatotoxicidade, reavaliar continuidade do tratamento.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;22(4):317-24.
2. Sociedade Brasileira de Hepatologia. Inquérito Nacional sobre Hepatite Autoimune (HAI) - 1997-1999. Disponível em: <http://www.sbhepatologia.org.br/nacional/inquer.htm>. Acessado em: 30/07/2003.
3. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;354(1):54-66.
4. Manns MP, Strassburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1502-17.
5. Geall MG, Schoenfield LJ, Summerskill WH. Classification and treatment of chronic active liver disease. *Gastroenterology*. 1968;55(6):724-9.
6. Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH, Geall MG, Gitnick GL, Elveback LR, et al. Clinical, Biochemical, and Histological Remission of Severe Chronic Active Liver Disease: A Controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology*. 1972;63(5):820-33.
7. Roberts SK, Thorneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 1996;110(3):848-57.
8. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 1993;18(4):998-1005.
9. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999;31(5):929-38.
10. Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado EL, Porta G, Goldberg AC, et al. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol*. 2002;37(3):302-8.
11. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36(2):479-97.
12. Schalm SW, Korman MG, Summerskill WH, Czaja AJ, Baggenstoss AH. Severe chronic active liver disease. Prognostic significance of initial morphologic patterns. *Am J Dig Dis*. 1977;22(11):973-80.
13. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet*. 1973;1(7806):735-7.
14. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):191-8.
15. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med*. 1971;40:159-85.
16. Schalm SW, Summerskill WH, Go VL. Prednisone for chronic active liver disease: pharmacokinetics, including conversion to prednisolone. *Gastroenterology*. 1977;72(5 Pt 1):910-13.
17. Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut*. 1975;16(11):876-83.
18. Stellan AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology*. 1988;8(4):781-4.
19. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med*. 1995;333(15):958-63.
20. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol*. 2011 Sep;55(3):636-46.
21. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Günther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Färkkilä M, Pröls M, Strassburg CP; European AIH-BUC-Study Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1198-206.
22. USP DI(R) Drug Information for the Health Care Professional. Tauton: Micromedex Thomson Healthcare; 2007.
23. Chocair, PR; Duley, JA; Simmonds HA, et al. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplants recipients. *Transplantation* 1992;53:1051
24. Elion G. The purine path to chemotherapy. *Bioscience Reports* 1988;(5):509.
25. Physicians' Desk Reference. 63th ed. Montvale: Medical Economics Thomson Healthcare; 2009.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA

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

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes benefícios:

- aumento da expectativa de vida;
- melhora da qualidade de vida;
- melhora dos sintomas clínicos;
- diminuição da atividade inflamatória à biópsia hepática;
- normalização dos níveis das aminotransferases;
- prevenção de recaídas.

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

- na gravidez, há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos. Caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- o medicamento é distribuído pelo leite materno e, por esta razão, as mães não devem amamentar devido ao potencial risco de efeitos adversos no bebê;
- principais efeitos adversos hematológicos: anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue; gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado;
- efeitos adversos comuns: febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores articulares, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa e reações de hipersensibilidade;
- contraindicado em caso de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao medicamento ou componentes da fórmula.

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

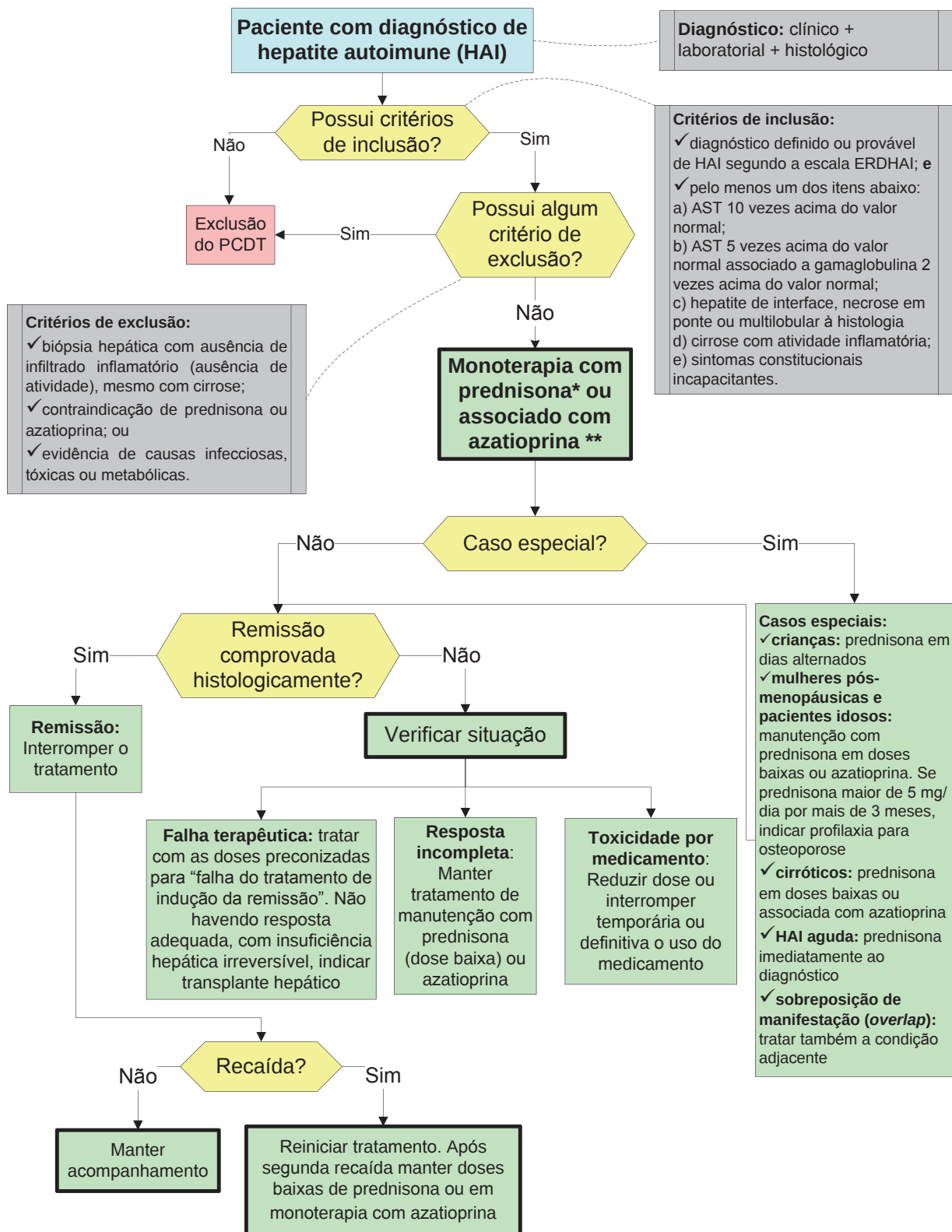
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

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

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

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO HEPATITE AUTOIMUNE



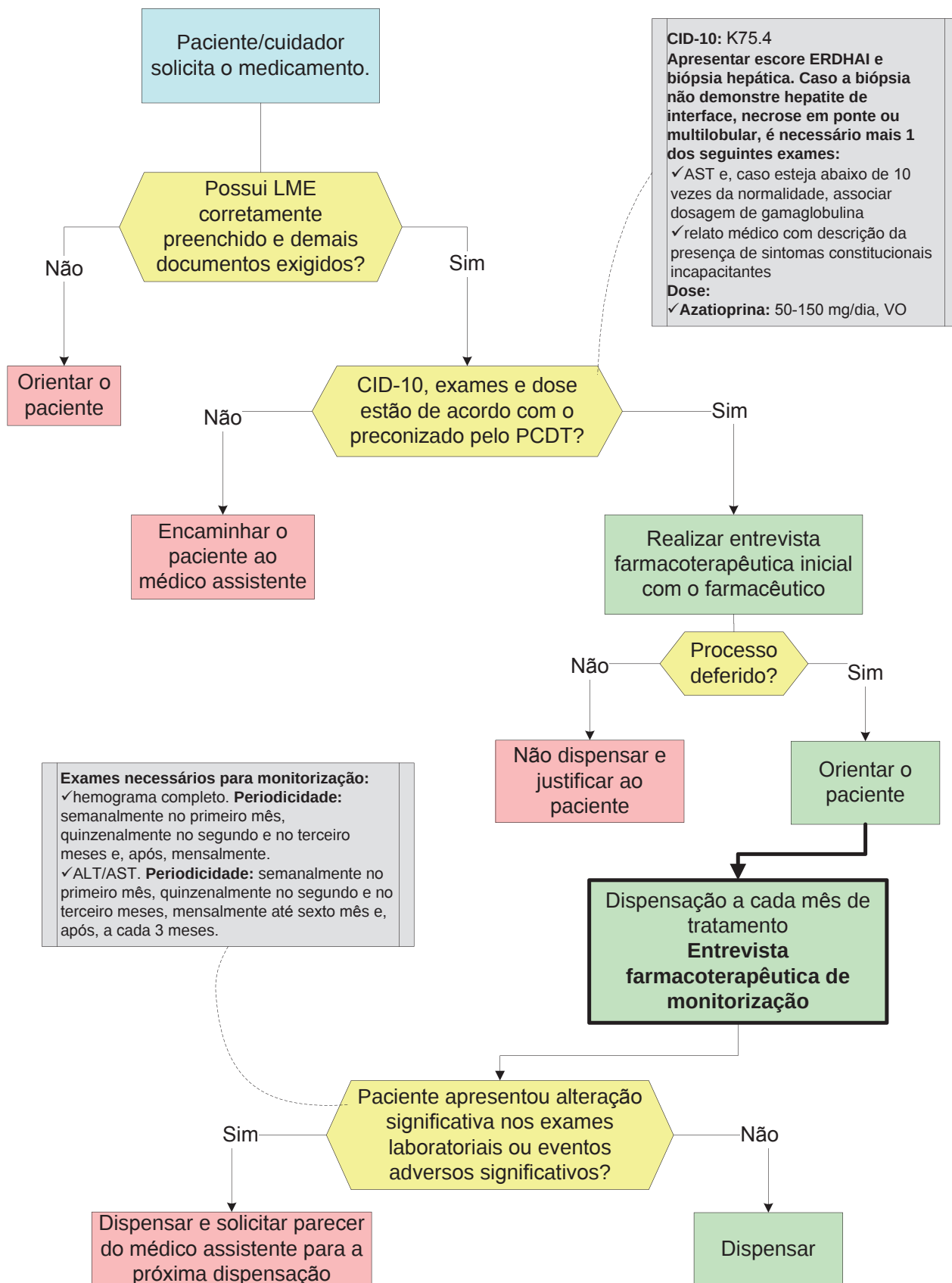
* Indicações para monoterapia:

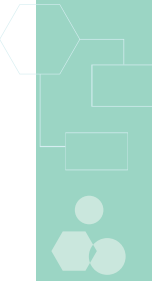
Citopenias, Gravidez, Doença maligna atual, Curto período de tratamento (< 6 meses), Deficiência de tiopurina-metiltransferase

** Indicações ideais para associação:

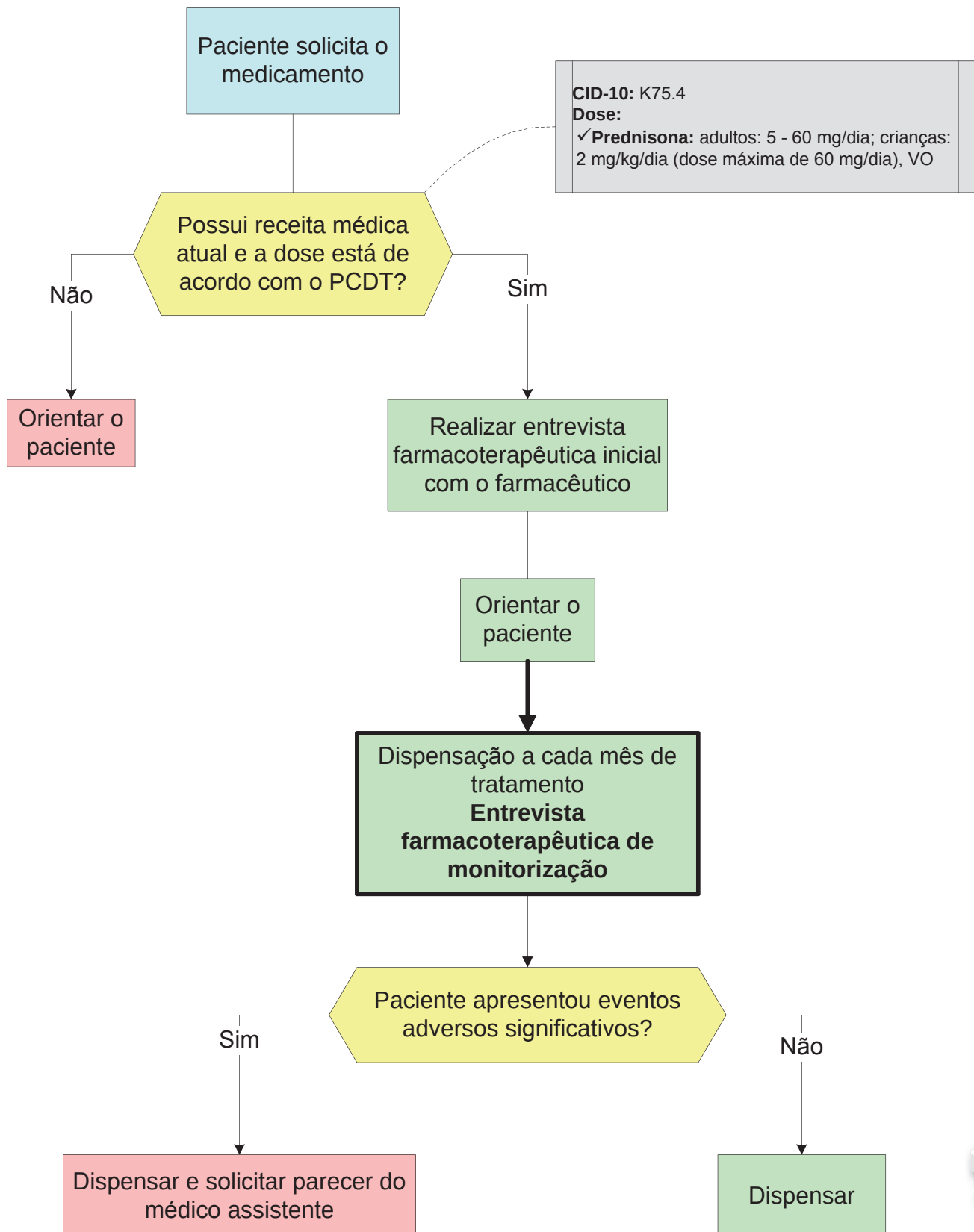
Mulheres pós-menopáusicas, Osteoporose, Diabetes, Hipertensão arterial sistêmica, Labilidade emocional/depressão, Obesidade, Acne

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AZATIOPRINA HEPATITE AUTOIMUNE





FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PREDNISONA HEPATITE AUTOIMUNE



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

HEPATITE AUTOIMUNE

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 Apresentou quadro agudo da doença?

☐ sim → quando? _____

☐ não

2.3 Apresenta cirrose?

☐ sim

☐ não

2.4 Qual o escore do ERDHAI?

Pacientes que ainda não tenham sido tratados com imunossupressores:

☐ ERDHAI de 10 a 15 → diagnóstico provável de HAI

☐ ERDHAI acima de 15 → diagnóstico definido de HAI

Pacientes já tratados com imunossupressores:

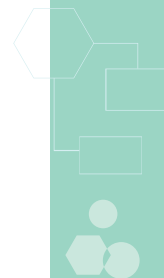
☐ ERDHAI de 12 a 17 → diagnóstico provável de HAI

☐ ERDHAI acima de 17 → diagnóstico definido de HAI

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____



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

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

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Para azatioprina

	Inicial	1°sem	2°sem	3°sem	4°sem	6°sem	8°sem	10°sem	12°sem
Data prevista									
Data realizada									
Hemoglobina									
Leucócitos									
Neutrófilos									
Linfócitos									
Plaquetas									
ALT									
AST									

sem = semana

	4°mês	5°mês	6°mês	7°mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista									
Data realizada									
Hemoglobina									
Leucócitos									
Neutrófilos									
Linfócitos									
Plaquetas									
ALT				XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	
AST				XXXXX	XXXXX		XXXXX	XXXXX	

Para prednisona

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data							
Potássio sérico							
Sódio sérico							
Glicemia de jejum							

	7°mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data						
Potássio sérico						
Sódio sérico						
Glicemia de jejum						



3.1 Faz uso de prednisona por mais de 6 semanas?

não → Dispensar

sim → Dispensar e recomendar avaliação oftalmológica

3.2 Apresentou alteração significativa de algum exame laboratorial?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose ou suspensão do medicamento

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → passar para pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**HEPATITE AUTOIMUNE**

□ AZATIOPRINA □ PREDNISONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É uma doença na qual o fígado passa a ser atacado pelas próprias defesas do organismo, levando a uma inflamação crônica e destruição progressiva deste órgão, podendo evoluir para cirrose.
- Os sintomas desta doença incluem cansaço, mal estar, dor nas juntas, dor nos músculos, náuseas, perda de apetite, perda de peso, dor abdominal, cor amarelada de pele e mucosas (principalmente na parte branca dos olhos), vermelhidão pelo corpo, ausência de fluxo menstrual.
- Outras doenças podem estar presentes junto com a hepatite autoimune como cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária, colangite autoimune e outras hepatopatias crônicas.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos aliviam os sintomas e melhoram a qualidade de vida.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos sem mastigar com ajuda de um líquido, de preferência durante as refeições. Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor nas juntas, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, vermelhidão de pele, falta de ar, pressão baixa, problemas no fígado, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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



7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo o medicamento.

9 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.

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA

Portaria SAS/MS nº 1.322, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca na base de dados Medline/Pubmed com a expressão “Liver Transplantation”[Mesh] AND “Immunosuppression”[Mesh]. Da busca, realizada em 01 de março de 2010 e limitada a artigos em humanos e na população pediátrica (0 a 18 anos), resultaram 451 artigos dos quais 64 relacionavam imunossupressão em transplantes pediátricos. Desses, a maioria enfocava aspectos conceituais da imunossupressão. Quando a busca foi dirigida para meta-análise ou ensaio clínico randomizado e controlado, foram detectadas 15 referências, 12 anteriores a 2000 e somente 4 relacionadas aos medicamentos abordados neste Protocolo. Esta busca foi repetida na base de dados Embase, mas não foram identificados outros artigos além daqueles relevantes já identificados no Medline/Pubmed. Além disso, foram incluídos na revisão artigos não indexados e livros-textos de Hepatologia e Gastroenterologia Pediátrica.

O livro UpToDate, versão 17.3, disponível no site www.uptodateonline.com, também foi consultado.

Em 04/10/13 foi realizada atualização da busca. Na base de dados Medline/Pubmed com a expressão “Liver Transplantation”[Mesh] AND “Immunosuppression”[Mesh], utilizando-se os filtros ensaio clínico randomizado, estudo clínico controlado, revisões sistemáticas e meta-análises e, restringindo-se para estudos na população pediátrica, foi obtido um único resultado. Ampliando-se a busca, por meio da retirada do filtro para idade, obtiveram-se 6 resultados. A busca feita na base Embase utilizando-se os mesmos termos e filtros, restringindo-se para estudos na população pediátrica, obteve 10 resultados. A busca na base Cochrane com os termos ‘liver transplantation’ AND ‘immunosuppression’ obteve 8 resultados, sendo que nenhuma das revisões da Cochrane se referindo à população pediátrica. Foram excluídos estudos que não se referiam à população pediátrica, estudos com desfechos não clínicos, estudos com seguimento inferior a 6 meses, bem como estudos avaliando medicamentos ou intervenções não registradas no Brasil.

Na atualização da busca foi considerado relevante apenas um estudo, o qual foi incluído nesta versão do Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

No Brasil, realizaram-se, em 2009, 177 transplantes de fígado em doentes de até 18 anos de idade e, também relativamente a esta faixa etária, forneceram-se 773.420 unidades de imunossupressores, sendo 75,64% de tacrolimo. Em 2012, esses números foram, respectivamente, 115 (113 dos quais no SUS), 1.078.436 e 78,7%.

Os avanços no desenvolvimento da terapia imunossupressora causaram impacto significativo nos resultados dos transplantes, tanto na longevidade dos enxertos quanto na dos pacientes. Os princípios gerais da imunossupressão de crianças transplantadas são semelhantes aos de adultos. Os pacientes pediátricos são propensos a respostas imunológicas mais intensas. (1)

Inexiste consenso sobre o regime ideal de imunossupressão. (2) Mesmo com os recursos terapêuticos atuais, ainda se observam rejeição aguda em uma alta percentagem de pacientes transplantados, variando de 20% a 80%, e rejeição crônica em cerca de 5% a 10% dos casos. (3-5)

Dados de 38 centros norte-americanos que realizaram transplantes de fígado em crianças mostraram que 528 dos 1.092 (48,4%) pacientes apresentaram pelo menos um episódio de rejeição aguda(5). Na análise multivariada dos fatores que influenciaram os episódios de rejeição, a imunossupressão adotada após o

Consultores: Themis Reverbel da Silveira, Carlos Oscar Kieling, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

transplante foi o fator mais importante. Tacrolimo foi associado a uma taxa menor de rejeição comparativamente a ciclosporina (44,9% versus 64,3%). O esquema de imunossupressão inicial não influenciou a sobrevida em até 3 anos, tanto do enxerto como do paciente. Rejeição crônica foi observada em 5,8% dos casos, e rejeição resistente a esteróides, em 11,2%. (5)

A rejeição ao enxerto envolve uma grande variedade de células: leucócitos T citotóxicas (CD8+), células T auxiliares (CD4+), macrófagos e plasmócitos. Na grande maioria dos episódios de rejeição as células T são as principais envolvidas. Forma-se uma cascata de eventos que culmina na expansão clonal de células efetoras e de anticorpos que causam a deterioração dos enxertos se a reação não for controlada adequadamente pelos imunossupressores. O processo completo que conduz à ativação do linfócito T requer sinais externos em receptores localizados na membrana das células. Ao iniciar a resposta imune, os antígenos presentes no enxerto são captados, processados e apresentados pelas células apresentadoras de antígenos aos receptores dos linfócitos T. (6-8)

Considera-se como primeiro sinal o reconhecimento das moléculas HLA pelo receptor da célula T. Há, então, a ativação de uma série de proteínas que, por sua vez, ativam as vias bioquímicas efetoras. O segundo sinal importante para a ativação celular completa da célula T é reconhecido pela coestimulação de moléculas com seus “encaixes”. A coordenação dos sinais intracelulares que ocorrem após a exposição aos antígenos e a união com as moléculas coestimuladoras ainda não está completamente elucidada. Sabe-se que é necessária a ativação produzida por proteínas regulatórias (as citocinas) do tipo interleucina 2 (IL-2). A interação da IL-2 com seu receptor estimula tanto a divisão celular (a célula T passará da fase G0 do ciclo celular para a fase ativada G1) quanto a expansão clonal das células auxiliares e citotóxicas. O terceiro sinal ocorre quando as citocinas são encaixadas nos seus receptores e passam a emitir os sinais de transdução para o núcleo das células. Estes sinais passam pela proteína conhecida como mTOR (Mammalian target of rapamycin) e ativam sistemas enzimáticos importantes para a progressão das células da fase G1 para a fase S da síntese de DNA. O conhecimento dessa cascata de ativação, com a destruição celular cíclica que determina, e do sítio de ação dos fármacos imunossupressores é importante para a correta terapia da rejeição. (6-8)

Todos os pacientes que se submeteram a transplante hepático devem receber terapia imunossupressora. Os objetivos da imunossupressão após o transplante de fígado são evitar e controlar a rejeição, prevenindo a lesão e a perda do enxerto.

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

- Z94.4 Transplante hepático
- T86.4 Falência ou rejeição de transplante de fígado

4 DIAGNÓSTICO

A rejeição ao enxerto em pacientes transplantados hepáticos pode ser dividida em rejeição aguda e crônica. A rejeição aguda é a forma mais comum de rejeição ao enxerto e pode ser reversível, enquanto a rejeição crônica é geralmente irreversível e costuma ser precedida por episódios de rejeição aguda não resolvidos com o tratamento.

4.1 REJEIÇÃO AGUDA

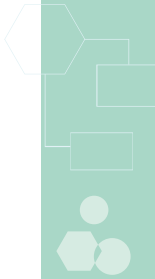
Na população pediátrica, a rejeição aguda é menos frequente em lactentes (20% - 47%) do que em crianças mais velhas (aproximadamente 50%). (9, 10) Atualmente, é responsável por perda do enxerto em menos de 10% dos casos.

Diagnóstico clínico

A rejeição aguda ocorre geralmente nas primeiras semanas após o transplante, mas pode se manifestar em qualquer período após o procedimento. As manifestações clínicas são variáveis, desde ausentes até presença de icterícia, febre e dor abdominal de grande intensidade.

Diagnóstico laboratorial

Frequentemente há alteração de enzimas hepatobiliares (gama-glutamilttransferases e aminotransferases) e hiperbilirrubinemia. O hemograma pode apresentar leucocitose e eosinofilia.



Diagnóstico histológico

Os critérios diagnósticos da rejeição aguda e de sua gravidade são essencialmente histológicos. Suas bases foram definidas em reuniões de consenso conhecidas como Critérios de Banff(11). O índice Banff de atividade/intensidade da rejeição gradua o processo em 3 graus (leve, moderado e grave) e, apesar de não ter sido validado para pacientes pediátricos, apresenta indiscutível utilidade prática. Nos casos de rejeição leve, há, no fígado, discreto infiltrado inflamatório com alterações limitadas a poucos espaços portais; nos casos de rejeição moderada, as alterações se estendem para a maioria dos espaços portais; nos de rejeição grave, além disso, observam-se inflamação perivenular que se estende ao parênquima e necrose de hepatócitos.

4.2 REJEIÇÃO CRÔNICA

A prevalência de rejeição crônica em crianças é inferior a 10% dos transplantados de fígado(9). O curso clínico é variável e inclui desde a ausência de sintomas até o desenvolvimento de manifestações relacionadas à isquemia progressiva dos ductos biliares e dos hepatócitos.

Diagnóstico clínico

Na fase inicial, pode ser indistinguível da rejeição aguda. É caracterizada pela colestase progressiva devido à ductopenia. Ocorre geralmente no primeiro ano após o transplante.

Diagnóstico laboratorial

As principais alterações laboratoriais no início do processo estão associadas à elevação das bilirrubinas séricas e das enzimas que expressam colestase (fosfatase alcalina e gama-GT). Posteriormente haverá comprometimento das funções de síntese do enxerto.

Diagnóstico histológico

O diagnóstico se baseia na avaliação histológica. O desaparecimento dos ductos biliares interlobulares (*vanishing bile duct syndrome*) em 50% ou mais dos espaços portais, em amostra histológica que contenha no mínimo 20 desses espaços, é a característica histológica mais marcante da rejeição crônica(12).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo, para recebimento dos medicamentos imunossupressores, os pacientes pediátricos (até 18 anos) submetidos a transplante hepático, conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente. Serão incluídos pacientes com critérios clínicos, laboratoriais e histológicos de rejeição aguda ou crônica, conforme previamente descritos. Deverão ser apresentados laudos médicos, bem como exames comprobatórios referentes a critérios laboratoriais (elevação de bilirrubinas, fosfatase alcalina e gama-GT) e histológicos (biópsia hepática com sinais de rejeição).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão respectivamente excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade a algum dos medicamentos preconizados.

7 TRATAMENTO

A tendência atual é seguir a estratégia de combinar medicamentos visando diminuir seus efeitos adversos individualmente e oportunizar o bloqueio da ativação imune por diferentes mecanismos de ação. Assim, as doses de cada fármaco poderão ser reduzidas abaixo do nível tóxico tanto na indução quanto na manutenção do tratamento.

O número de ensaios clínicos randomizados (ECR) relacionados aos efeitos de imunossupressão em crianças transplantadas de fígado é muito reduzido e com número pequeno de pacientes. (5,13-15) Não existem ECR bem delineados que possam assegurar diferenças de efetividade de um ou de outro esquema de tratamento imunossupressor, especialmente no que diz respeito à segurança a longo



prazo (sobrevivência do enxerto ou do paciente). As considerações a seguir foram baseadas na experiência (séries de casos) da grande maioria dos centros transplantadores. (5,6,16,17)

Tratamento de indução e manutenção

Em termos gerais, na grande maioria dos programas de transplantes, a indução da imunossupressão após os transplantes é estabelecida com um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimo) associado a corticosteroide intravenoso em altas doses que serão reduzidas progressivamente, em 7 a 10 dias. Na ausência de rejeição, corticosteroides devem ser retirados até o sexto mês. Para a manutenção, o grande desafio é assegurar imunossupressão sem exagerar nas doses dos medicamentos, minimizando as consequências do uso em longo prazo. (1,2,5,7)

Tratamento da rejeição aguda

Inexiste consenso sobre qual a melhor alternativa medicamentosa, porém, o tratamento da rejeição aguda é baseado nos critérios de gravidade de Banff(11) (ver item Diagnóstico).

Nos casos de rejeição celular aguda leve, o controle da situação é realizado, geralmente, com o aumento das doses dos inibidores de calcineurina (caso o nível sanguíneo esteja baixo) ou substituição de ciclosporina por tacrolimo. Quando a rejeição é moderada/grave, são utilizadas altas doses de corticosteroides, indicando-se administração em bolus de altas doses de metilprednisolona, seguido por prednisona/prednisolona (via oral) com redução gradual da dose. Quando a rejeição é do tipo resistente, ou seja, não apresenta resposta satisfatória ao esquema inicial, o esquema terapêutico poderá ser triplo, com a inclusão de micofenolato ou azatioprina. (5,7)

A rejeição aguda é, em geral, de fácil controle. O controle da rejeição aguda pode ser monitorado pela avaliação bioquímica. Inexiste consenso sobre a realização de biópsia hepática para acompanhar a evolução.

Tratamento da rejeição crônica

Os pacientes pediátricos respondem relativamente bem ao aumento das doses dos imunossupressores, assim como à adição de micofenolato e à substituição de ciclosporina por tacrolimo. A falta de resposta indica a necessidade de retransplante.

De uma maneira simplificada, pode-se classificar os imunossupressores em dois grandes grupos: 1) os específicos para células T, agindo seja por inibição de função (ciclosporina, tacrolimo) ou pela redução do número celular (anticorpos anti-receptor IL-2, globulina antitimócitos); e 2) os agentes terapêuticos que agem de maneira inespecífica (corticosteroides, azatioprina e micofenolato).

Imunossupressores inibidores da calcineurina: ciclosporina e tacrolimo (TAC)

São agentes imunossupressores de primeira linha. Após os transplantes, são utilizados inicialmente em associação com os corticosteroides na indução e, posteriormente, na manutenção em longo prazo. O esquema de administração varia ao longo da vida do indivíduo transplantado. Os medicamentos inibidores da calcineurina agem a partir da sinalização dos receptores das células T mediante a formação de complexos com as proteínas receptoras (ciclofilina para a ciclosporina e FK-BP para o TAC). Os complexos imunofilina-fármaco inibem a atividade fosfatásica da calcineurina e impedem a defosforilação do fator nuclear da célula T ativada. Ambas apresentam toxicidade semelhante no tocante à gravidade e à incidência de nefrotoxicidade, hipertensão arterial e neurotoxicidade. (13,14,18,19)

Ciclosporina

A ação principal da ciclosporina é o bloqueio dos efeitos das células T sem causar mielossupressão ou inibir a imunidade dirigida contra organismos bacterianos. O local da ação da ciclosporina é o citoplasma onde é feita a ligação com um receptor proteico da família das imunofilinas, a ciclofilina. Para que haja a reação de isomerização das pontes de ligação peptídica, necessária a presença de ciclofilina. Essa atividade é interrompida quando a ciclofilina se junta à ciclosporina. Este complexo liga-se, então, à calcineurina e inibe a expressão de vários fatores que são críticos para a ativação da célula T. A ciclosporina age sobre os linfócitos T auxiliares e sobre os citotóxicos bloqueando a produção de IL-2 e de outras citocinas (IL-1, IL-3, IFN-gama). A inibição da atividade de IL-2 é especialmente importante e está associada à redução de resposta a antígenos HLA-I e II que são fundamentais para desencadear a cascata da rejeição. Haverá, então, um efeito redutor na ativação e na proliferação dos linfócitos. (7)



O metabolismo da ciclosporina ocorre primariamente no fígado, no sistema enzimático citocromo P450, e gera mais de 17 metabólitos. Após a biotransformação no fígado, a maior parte de ciclosporina é excretada pela bile e uma pequena porção é reabsorvida, estabelecendo, assim, um ciclo enterohepático. A meia-vida do medicamento é variável de paciente para paciente, sendo, em geral, de aproximadamente 15 horas (variação de 10-40 horas). Sua biodisponibilidade geralmente se situa entre 20% e 50% da dose oral, já a administração endovenosa contínua produz níveis sistêmicos mais constantes. Uma vez absorvida, a ciclosporina se distribui no sangue nos componentes hidrofóbicos: 50% se liga a eritrócitos, 10% aos leucócitos e 40% a lipoproteína. Considerando que a eliminação da ciclosporina depende da atividade do citocromo P450, ela será modificada segundo a função do enxerto.(7)

Tacrolimo

A estrutura química é de um composto hidrofóbico, virtualmente insolúvel em água e pouco absorvido no trato intestinal. Em 1987, finalmente, foi selecionada uma formulação que satisfizesse os requisitos de absorção oral e de estabilidade. É 100 vezes mais potente do que a ciclosporina na inibição de linfócitos *in vitro* e 10 vezes *in vivo*. Inibe muitos outros fatores envolvidos nas reações de rejeição, tais como: produção de linfocinas, expressão de IL-2, IL-4, IL-8 e IFN-gama.(7)

Em termos simplificados, TAC forma um complexo com a proteína FK-BP (FK binding protein) e se torna biologicamente ativo. O complexo ativado se liga à calcineurina, necessária para a ativação da célula T, por via dependente de cálcio. Esta inibição resulta na diminuição dos fatores de transcrição da célula T (NF-AT) responsáveis pela ativação e transcrição dos genes de citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN gama, TNF-alfa) determinando bloqueio da ativação dos linfócitos. Além disso, o TAC reduz a imunidade humoral pela inibição de células B secundária ao bloqueio da produção de IL-2.

O TAC é rapidamente absorvido, com um tempo médio para atingir o pico de concentração de aproximadamente 1,5-2 horas. Na circulação, liga-se aos eritrócitos, resultando numa taxa de distribuição sangue total / plasma de aproximadamente 20:1. O jejuno e o duodeno são os principais locais de absorção, e a bile é a via mais importante de eliminação. É quase completamente metabolizado pelo sistema enzimático do citocromo P-450-3A4 antes de sua eliminação do organismo e apenas menos de 2% é encontrado na urina. A biodisponibilidade após administração oral é de 20%-25% e bastante variável entre os indivíduos, não havendo correlação entre a dose e o nível sérico. Vários medicamentos interagem com TAC aumentando ou diminuindo os níveis sanguíneos quando coadministrados. O TAC não é removido por diálise.(7)

Corticosteroides (prednisona, prednisolona e metilprednisolona)

Estes medicamentos constituem até hoje a base da indução e da manutenção da terapia imunossupressora. No pós-operatório precoce, são utilizados em altas doses que serão reduzidas nas primeiras semanas, progressivamente, até a desejável retirada completa a partir do terceiro ao sexto mês se não for observada rejeição. Possuem efeito anti-inflamatório inespecífico e atuam sobre a transcrição de citocinas.

Os corticosteroides exercem suas atividades imunossupressora não seletiva e anti-inflamatória mediante uma ampla variedade de mecanismos. Previnem o recrutamento e a ativação das células T e, dentro de poucas horas após a administração, já existe uma redução significativa no número de linfócitos. Inibem também a expressão de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6) necessárias para a ativação linfocitária, o fator de necrose tumoral (TNF) e bloqueiam a habilidade dos macrófagos de responderem a sinais derivados dos linfócitos. Além disso, há receptores em monócitos, neutrófilos e eosinófilos(7).

A absorção é razoavelmente uniforme e rápida no trato digestivo. Circulam no sangue ligados a proteínas plasmáticas (albumina e outras glicoproteínas) e têm uma vida média de aproximadamente 3 horas. São metabolizados no fígado, e os metabólitos inativos são eliminados pela urina. Estes medicamentos cruzam a placenta e são encontrados no leite materno. (7)

Azatioprina (AZA)

Este medicamento é metabolizado no fígado onde é convertido em 6-mercaptopurina e, posteriormente, ao composto ativo ácido tioinosínico. Atua como análogo das bases da purina inibindo



a síntese de DNA e RNA celulares. Os metabólitos são excretados na urina. Quando houver alteração renal significativa, as doses devem ser reduzidas. Não está envolvida na produção de citocinas, mas afeta as respostas humorais e celulares, pois tem efeitos tanto nos linfócitos T quanto nos B. Há, portanto, redução na secreção de imunoglobulinas e de IL-2. Pode ser utilizada para complementar a ação do esquema corticoide com inibidores da calcineurina nos casos de resistência ao esquema inicial na rejeição aguda ou crônica.(8)

Ácido micofenólico

O ácido micofenólico é a forma ativa de um antibiótico com propriedades imunossupressoras, isolado a partir do cultivo de *Penicillium* sp. Há dois compostos disponíveis, micofenolato de mofetila (MMF) e micofenolato de sódio (MFS), que, após a absorção, são rapidamente convertidos em ácido micofenólico no fígado. Este medicamento pode ser usado em combinação com corticosteroides e inibidores da calcineurina nos casos de resistência ao esquema inicial na rejeição aguda ou crônica. Apesar de terem mecanismos de ação semelhantes, o ácido micofenólico é um imunossupressor mais efetivo e tem menos efeitos adversos do que a azatioprina(7).

O ácido micofenólico atua inibindo seletivamente a síntese de purinas e, portanto, é um potente inibidor específico da proliferação das células T e B. O fármaco é metabolizado pela glicuronil transferase e eliminado, em cerca de 90%, pela urina como um glicuronídeo do ácido micofenólico, sua forma inativa. Em caso de insuficiência renal, deve haver ajuste da dose. A biodisponibilidade oral do ácido micofenólico varia de 80,7% a 94% após a administração do MMF e é de aproximadamente 72% após a administração do MFS. Os efeitos adversos são similares nas duas formulações, porém o MFS apresenta menos efeitos adversos gastrointestinais do que o MMF; a eficácia e a segurança são similares para doses de 1.000 mg, 2 vezes ao dia, de MMF e de 720 mg, 2 vezes ao dia, de MFS.(7 9,10,20)

7.1 FÁRMACOS

- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL (frascos de 50 mL); frasco-ampola de 50 mg
- Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg
- Micofenolato de mofetila: comprimidos de 500 mg
- Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg
- Prednisolona: solução oral de 1 mg/mL ou 3 mg/mL
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg; frasco-ampola de 0,5 mg

7.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Ciclosporina

Em razão de sua propriedade lipofílica, a ciclosporina, quando administrada por via intravenosa, exige que seja utilizado vidro, e não material plástico para não aderir às paredes. Quando a via oral é adotada, deve-se controlar a ingestão de alimentos, pois há influência na absorção do medicamento. A solução oral, pouco palatável, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas, de acordo com o gosto individual. Devido à possível interferência no sistema enzimático citocromo p-450-dependente, deve-se evitar a diluição em suco de grapefruit (toranja ou pomelo) e de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina.

Durante a hospitalização, a dose inicial de ciclosporina a ser administrada intravenosamente é de 2 mg/kg/dia em infusão contínua. Logo após, deve ser trocada para via oral (5 mg/kg/dia). A dose depende da eventual combinação com outros medicamentos. Na impossibilidade da manutenção da via oral, a ciclosporina pode ser administrada intravenosamente, sendo a dose preconizada de 1/3 da dose calculada para via oral (5 mg/kg/dia). A dose da ciclosporina deve ser ajustada no intuito de atingir os níveis sanguíneos conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Níveis Sanguíneos de Ciclosporina

Tempo após transplante (em meses)	Nível sérico (ng/mL)
0 – 3 meses	200 - 250
4 – 12 meses	150 - 200
A partir do mês 12	50 - 100

Tacrolimo

A dose inicial é de 0,1 a 0,3 mg/kg/dia dividida em duas administrações, por sonda nasogástrica, tem início 6 horas após a cirurgia. Transição para via oral deve ser realizada logo que possível. Para conversão de outros imunossupressores para o tacrolimo o tratamento deve iniciar-se com a dose oral inicial recomendada para a imunossupressão primária. A administração do fármaco deverá ser retardada na presença de níveis sanguíneos elevados de ciclosporina. Na prática, a terapêutica com tacrolimo tem sido iniciada 12 a 24 horas após a suspensão da ciclosporina. A administração deve ser feita uma hora antes ou uma hora após a alimentação para evitar alteração da absorção, sendo que a dose do tacrolimo deve ser ajustada no intuito de alcançar os níveis sanguíneos conforme a Tabela 2.

Tabela 2 - Níveis Sanguíneos de Tacrolimo na Imunossupressão Primária (manutenção) e na Rejeição

IMUNOSSUPRESSÃO PRIMÁRIA	VALORES MÍNIMOS – MÁXIMOS
Do 1º ao 14º dia	10 – 15 ng/mL
Do 15º ao 30º dia	5 – 10 ng/mL
Do 1º a 3º mês	5 – 8 ng/mL
A partir do 3º mês	5 – 6 ng/mL
TRATAMENTO DE REJEIÇÃO	VALORES MÍNIMOS – MÁXIMOS
Rejeição aguda	10 – 15 ng/mL
Rejeição crônica /conversão de ciclosporina para tacrolimo	10-15 ng/mL

Corticosteroides

O esquema do uso dos corticosteroides varia muito nos diferentes programas de transplante. Um dos fatores a considerar é a indicação dos transplantes. Nos casos de infecções virais em atividade (hepatite C, por exemplo), há interesse em rapidamente diminuir-se a dose. Nos casos de doença autoimune, não há urgência na redução das doses. De uma maneira geral, inicia-se por ocasião da cirurgia com uma formulação intravenosa (usualmente metilprednisolona) que, tão logo seja possível, será substituída por prednisona ou prednisolona, por via oral. A maioria dos centros de transplante pediátrico adota o esquema apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 - Esquema de corticosteroides em transoperatório e manutenção do transplante de fígado

1) Intraoperatório após a revascularização do enxerto: 10 mg/kg metilprednisolona em infusão por via intravenosa

2) No pós-operatório (PO) (Prednisona ou prednisolona por via oral)

1º dia PO – 10 mg/kg/dia

2º dia PO – 8 mg/kg/dia

3º dia PO – 6 mg/kg/dia

4º dia PO – 4 mg/kg/dia

5º dia PO – 2 mg/kg/dia

6º dia PO até 10º dia PO – 1 mg/kg/dia

11º dia PO até o terceiro mês PO – manter 0,5 mg/kg/dia

Dependendo da evolução, suspender o corticoide após o terceiro mês, com exceção dos casos de doença autoimune ou evidência de rejeição.

Azatioprina

Dose inicial: 1 a 2 mg/kg/dia em única administração diária.



Ácido micofenólico

- Micofenolato de mofetila: dose inicial 10 a 20 mg/kg/dia em duas administrações, por via oral, de 12/12 horas
- Micofenolato de sódio: dose inicial 7,5 a 15 mg/kg/dia em duas administrações, por via oral, de 12/12 horas

Os ganciclovir e aciclovir podem aumentar a concentração plasmática de ácido micofenólico e potencializar a supressão medular. Cuidado também deve ser tomado com o uso concomitante de outras substâncias, como antiácidos que contenham magnésio e alumínio, colestiramina, ferro, metronidazol, norfloxacin e rifampicina, pois poderá haver redução dos níveis de ácido micofenólico. O controle dos níveis sanguíneos não é usualmente realizado.

7.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Após os transplantes, a imunossupressão deve, a priori, ser mantida pelo resto da vida dos indivíduos. Não há tempo definido para a manutenção dos medicamentos. A intensidade da imunossupressão e o número dos medicamentos utilizados serão definidos conforme a evolução dos pacientes e a diminuição da reação imunológica ao enxerto.

O Quadro 1 resume os efeitos adversos dos medicamentos.

Quadro 1 - Efeitos adversos dos imunossupressores mais utilizados em transplante de fígado(6,21).

	CICLOSPORINA	TACROLIMO	CORTICOSTEROIDES	AZATIOPRINA	ÁCIDO MICOFENÓLICO
Leucopenia				X	X
Anemia				X	X
Trombocitopenia				X	X
Nefrotoxicidade	X	X			
Hipertensão	X	X	X		
Hipomagnesemia	X	X			
Hiperpotassemia	X	X			
Alteração gastrointestinal	X	X	X	X	X
Alergia alimentar		X			
Úlcera digestiva			X		
Pancreatite				X	
Hepatotoxicidade	X	X		X	
Hiperlipidemia	X	X	X		
Hiperglicemia	X	X	X		
Hiperplasia gengival	X				
Hirsutismo	X				
Neurotoxicidade	X	X	X		
Crescimento atrasado			X		

Diabete mérito	X	X	X		
Má cicatrização			X		
Osteoporose			X		
Catarata			X		
Alteração psiquiátrica			X		
Alopecia	X	X		X	
Fragilidade cutânea				X	

7.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Espera-se, com a imunossupressão, prevenir ou reduzir os episódios de rejeição ao enxerto permitindo o funcionamento adequado do órgão transplantado. São indispensáveis para estabelecer o estado de indução, manter a imunossupressão e tratar os eventuais episódios de rejeição aguda e crônica.

8 MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos efeitos esperados dos imunossupressores é realizada periodicamente por meio de exames bioquímicos e, eventualmente, através da avaliação histológica do fígado. Os inibidores de calcineurina devem ter seu nível sanguíneo avaliado para ajuste da dose à janela terapêutica.

Ciclosporina

A dose do medicamento deve ser ajustada a partir dos níveis sanguíneos desejados. O monitoramento deve ser realizado rotineiramente considerando a grande variabilidade na absorção. Os níveis são os apresentados na Tabela 1. O principal efeito adverso relacionado à ciclosporina é a nefrotoxicidade que pode ser aguda ou crônica e necessitar de redução da dose ou substituição por outro imunossupressor. Deve-se levar em conta a possibilidade da ciclosporina causar hiperpotassemia fazendo com que a indicação de diuréticos poupadores de potássio seja analisada cuidadosamente. Outros efeitos tóxicos estão apresentados no Quadro 1.

Tacrolimo

A principal particularidade no controle dos pacientes em uso deste fármaco é a estreita “janela terapêutica”. Níveis sanguíneos baixos (abaixo de 5 ng/mL) estão associados à suscetibilidade para rejeição, e níveis altos (acima de 15 ng/mL), à toxicidade. O monitoramento do fármaco baseia-se nos níveis avaliados pré-dose e “no vale”. Deve-se também levar em consideração o uso de outros medicamentos que interferem no metabolismo. É aconselhável na primeira semana pós-transplante que os níveis sejam verificados frequentemente. Quando se faz necessário modificar a dose deve-se aguardar 48 horas para realizar nova avaliação dos níveis desejados. Após o segundo ano de transplante, os pacientes necessitam de doses menores para manter os níveis adequados (Tabela 2). A nefrotoxicidade é seu principal efeito adverso, devendo a função deve ser monitorizada regularmente. Na ocorrência de toxicidade renal, pode-se considerar inicialmente a redução de dose. A incidência de doença renal crônica associada ao uso de tacrolimo é alta, chegando a mais de 70% em algumas séries.⁽²¹⁾ Há sugestões de que as taxas de hipertensão arterial e de hiperlipidemia são menores que as verificadas com o uso da ciclosporina, enquanto as de diabete e de neurotoxicidade são mais elevadas.

Corticosteroides

Os efeitos adversos são muitos e os mais significativos estão apresentados no Quadro 1. Deve ser ressaltado o aumento do risco de infecções, um dos mais preocupantes para os transplantados.



No período imediatamente após a realização do procedimento (primeiro mês), a imunossupressão é intensa, e o risco de infecção, alto. Infecções bacterianas e fúngicas são as mais frequentes.

Azatioprina

Não é recomendada a dosagem de nível sérico deste fármaco. Seus principais efeitos adversos são os relacionados à supressão medular (leucopenia, anemia, trombocitopenia) que costumam resolver com a redução/suspensão do medicamento. A série mais afetada é a leucocitária, razão pela se recomenda controle através de hemograma e contagem de plaquetas na primeira semana após o início do tratamento e após cada aumento de dose. Pode, ainda, ocorrer colestase, pancreatite, doença hepática veno-oclusiva, queda de cabelo e fragilidade das camadas dérmicas. A possibilidade de hepatotoxicidade é real e deve ser avaliada periodicamente com provas de função hepática.

Ácido micofenólico (micofenolato de mofetila e de sódio)

As reações adversas mais importantes são supressão medular e alterações do aparelho digestivo (diarreia, vômitos, anorexia e dor abdominal). Ocasionalmente, os pacientes podem desenvolver gastrite, indicando cuidado no seu uso em indivíduos com úlcera gástrica.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

A duração do tratamento não pode ser pré-determinada. O funcionamento do enxerto deve ser monitorado por meio de testes bioquímicos para avaliação da função hepática. Especial atenção deve ser dada nos momentos de redução das doses dos imunossupressores ou de sua retirada.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Doentes transplantados de fígado devem ser atendidos em serviços especializados em transplante hepático para sua adequada inclusão no Protocolo e acompanhamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McDiarmid SV. Management of the pediatric liver transplant patient. *Liver Transpl.* 2001;7(11 Suppl 1):S77-86.
2. Tredger JM, Brown NW, Dhawan A. Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation: opportunities, risks, and management. *Pediatr Transplant.* 2006;10(8):879-92.
3. Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, Von Hugo A, Rogiers X, Burdelski M. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005;9(6):741-5.
4. Arora N, McKiernan PJ, Beath SV, deVillie de Goyet J, Kelly DA. Concomitant basiliximab with low-dose calcineurin inhibitors in children post-liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2002;6(3):214-8.
5. Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS, Group SR. Studies of Pediatric Liver Transplantation 2002: patient and graft survival and rejection in pediatric recipients of a first liver transplant in the United States and Canada. *Pediatr Transplant.* 2004;8(3):273-83.
6. P J, P G, I R. Immunosupresión. *Ergon.* 2006;519-43.
7. Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. *J Transplant.* 2009;2009:701464.
8. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;56(1):23-46.
9. Murphy MS, Harrison R, Davies P, Buckels JA, Mayer AD, Hubscher S, et al. Risk factors for liver rejection: evidence to suggest enhanced allograft tolerance in infancy. *Arch Dis Child.* 1996;75(6):502-6.

10. Broering DC, Mueller L, Ganschow R, Kim JS, Achilles EG, Schafer H, et al. Is there still a need for living-related liver transplantation in children? *Ann Surg.* 2001;234(6):713-21; discussion 21-2.
11. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997;25(3):658-63.
12. Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, Perkins JD, Krom RA. The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1987;7(3):476-83.
13. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(17):1110-5.
14. Kelly D, Jara P, Rodeck B, Lykavieris P, Burdelski M, Becker M, et al. Tacrolimus and steroids versus ciclosporin microemulsion, steroids, and azathioprine in children undergoing liver transplantation: randomised European multicentre trial. *Lancet.* 2004;364(9439):1054-61.
15. McDiarmid SV, Busuttil RW, Ascher NL, Burdick J, D'Alessandro AM, Esquivel C, et al. FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial. *Transplantation.* 1995;59(4):530-6.
16. Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes. *Transplantation.* 2001;72(3):463-76.
17. Jonas S, Neuhaus R, Junge G, Klupp J, Theruvath T, Langrehr JM, et al. Primary immunosuppression with tacrolimus after liver transplantation: 12-years follow-up. *Int Immunopharmacol.* 2005;5(1):125-8.
18. Fung J, Abu-Elmagd K, Jain A, Gordon R, Tzakis A, Todo S, et al. A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs cyclosporine. *Transplant Proc.* 1991;23(6):2977-83.
19. Hasenbein W, Albani J, Englert C, Spehr A, Grabhorn E, Kemper MJ, et al. Long-term evaluation of cyclosporine and tacrolimus based immunosuppression in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant.* 2006;10(8):938-42.
20. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(1):13-58.
21. Gijzen VM, Hesselink DA, Croes K, Koren G, de Wildt SN. Prevalence of renal dysfunction in tacrolimus-treated pediatric transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant.* 2013;17(3):205-15.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZIATOPRINA, CICLOSPORINA, METILPREDNISOLONA, MICOFENOLATO DE MOFETILA, MICOFENOLATO DE SÓDIO, TACROLIMO

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **aziatoprina, ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato de mofetila, micofenolato de sódio e tacrolimo**, indicados para a **imunossupressão no transplante hepático pediátrico**.

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

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

- manter a imunossupressão;
- prevenir ou reduzir os episódios de rejeição do fígado;
- tratar os eventuais episódios de rejeição aguda e crônica.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina, metilprednisolona, micofenolato de mofetila ou de sódio e tacrolimo na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- **aziatoprina:** há riscos para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior que o risco e isso deve ser discutido com o médico;
- **efeitos adversos da aziatoprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- **efeitos adversos da ciclosporina:** problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicéridos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- **efeitos adversos da metilprednisolona:** retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes mellito;
- **efeitos adversos do micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio:** diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos, 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 pelos 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, problemas na gengiva, hepatite, sangue na urina, aumento da frequência ou retenção urinária, insuficiência renal, desconforto para urinar, impotência sexual, anemia, diminuição das plaquetas do sangue, diabetes mellito, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalcemia, 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;
- **efeitos adversos do tacrolimo:** tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náusea e disfunção renal, dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, colangite, amarelão,

diarreia, 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 pelos 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/hiperpotassemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hiperuricemia), diabetes 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;

- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () azatioprina
- () ciclosporina
- () metiprednisolona
- () micofenolato de mofetila
- () micofenolato de sódio
- () tacrolimo

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

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

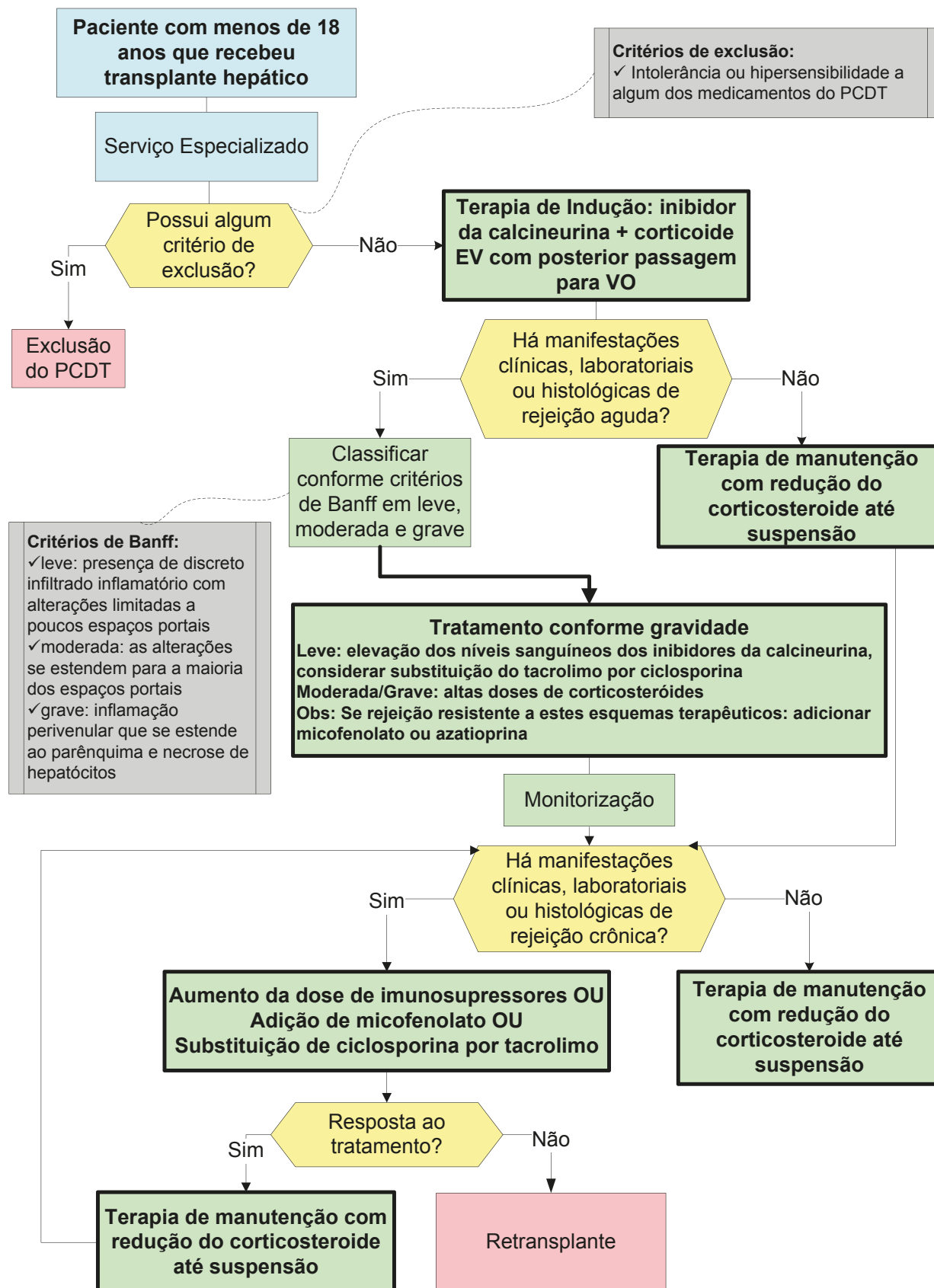
Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: Os seguintes medicamentos integram procedimentos hospitalares da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação) - com prednisolona; 06.03.08.019-7 Tacrolimo 0,5 mg p/transplante (frasco-ampola), 06.03.08.002-2 Ciclosporina 10 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.004-9 Ciclosporina 25 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.003-0 Ciclosporina 100 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.005-7 Ciclosporina 50 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola), 06.03.08.013-8 Micofenolato de mofetila 500mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.014-6 Micofenolato de sódio 360mg p/ transplante (por comprimido) e 06.03.08.022-7 Micofenolato de sódio 180mg p/transplante (por comprimido).

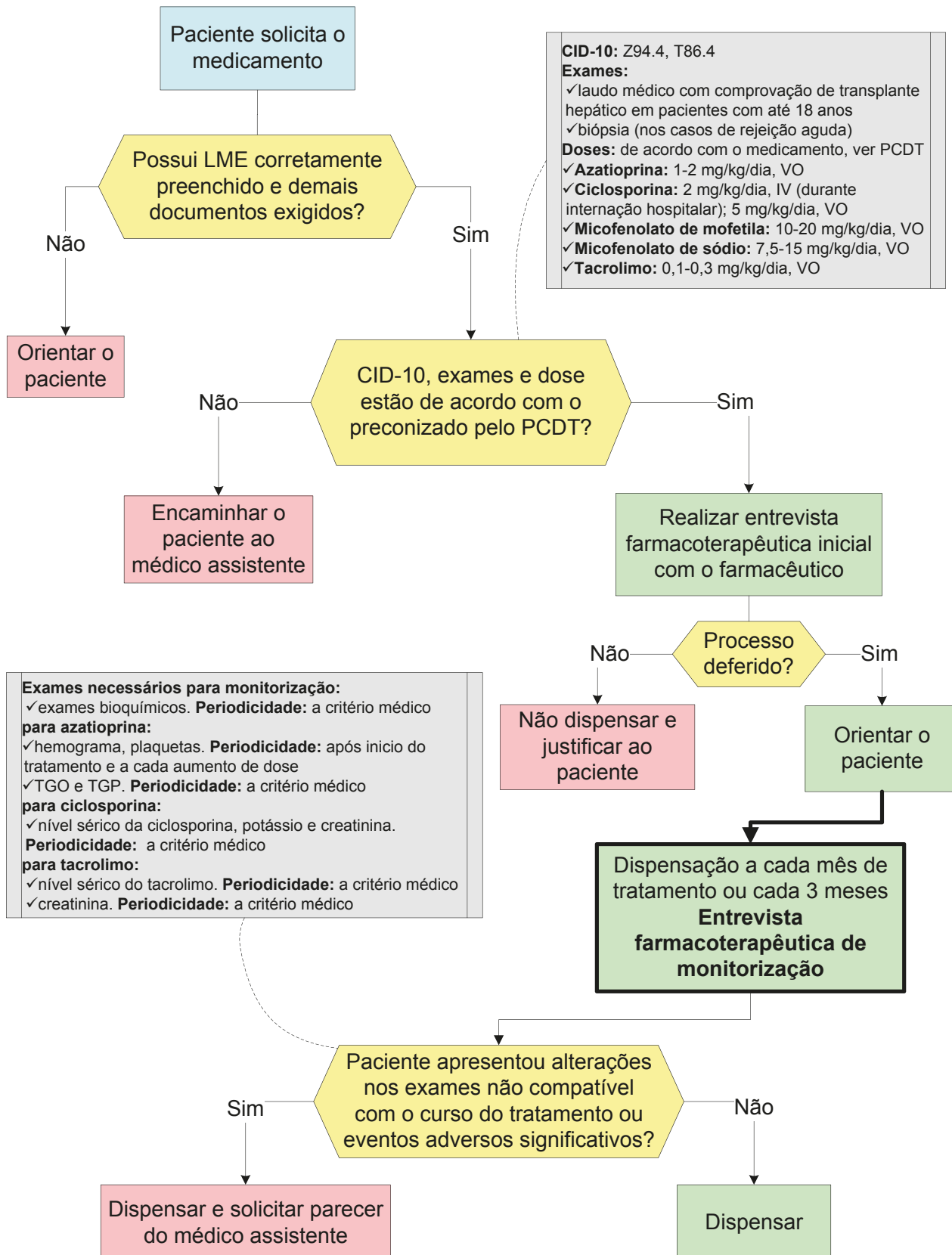


FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

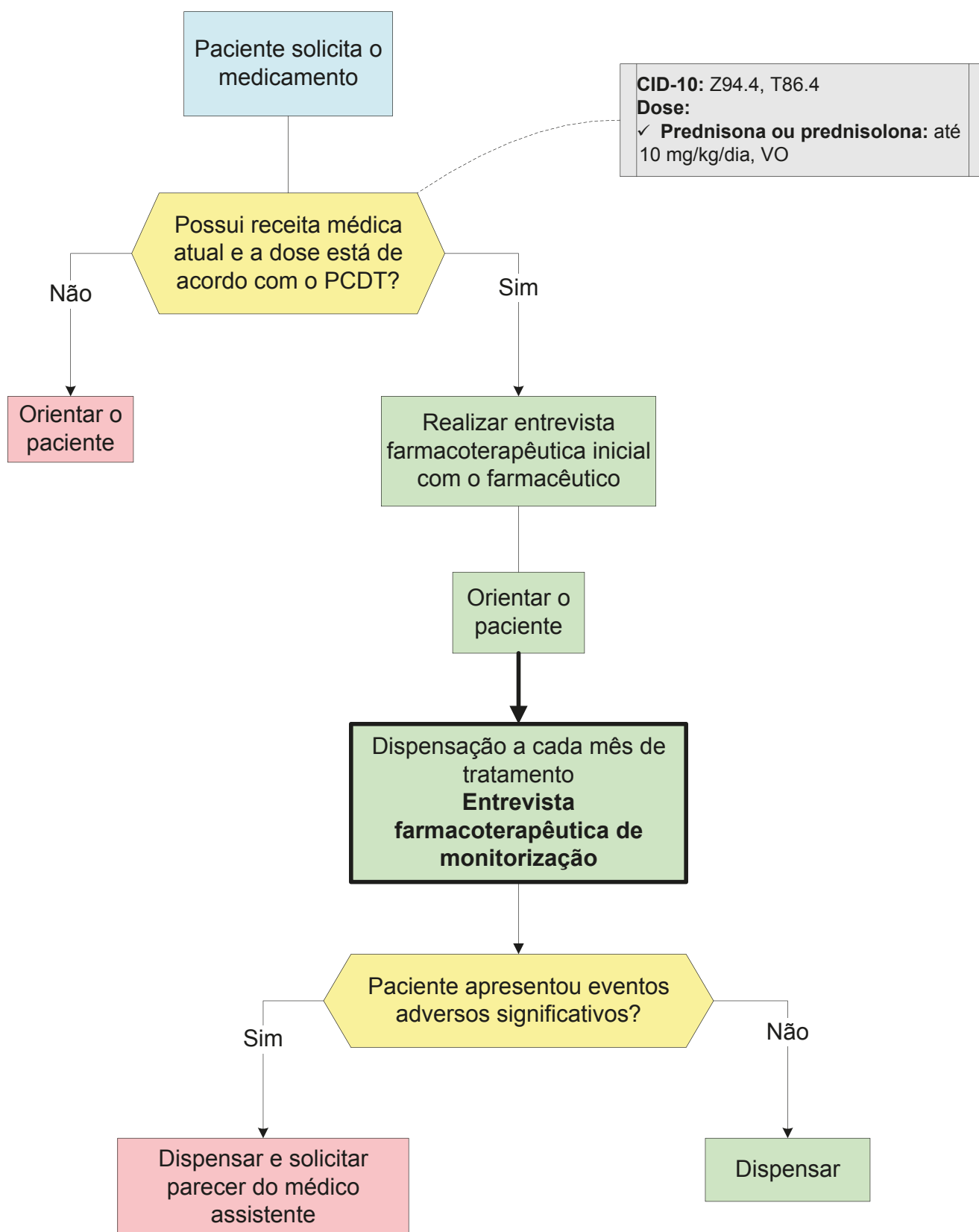
IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA

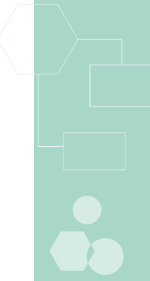


FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, MICOFENOLATO DE MOFETILA, MICOFENOLATO DE SÓDIO E TACROLIMO
IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PREDNISONA E PREDNISOLONA IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA**IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA****1 DADOS DO PACIENTE**

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa do transplante? _____

2.2 Qual a idade em que foi transplantado? _____

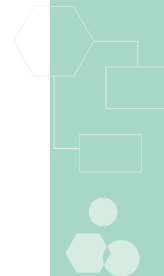
2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não☐ sim → Quais? _____2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames laboratoriais*

Exames	Inicial						
Data prevista							
Data							
Plaquetas							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
TGO							
TGP							
Potássio							
Ciclosporina sérica							
Tacrolimo sérico							

* os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento

3.1 Houve alterações significativas dos valores exames laboratoriais?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

não → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE HEPÁTICO EM PEDIATRIA**

☐ AZATIOPRINA ☐ CICLOSPORINA ☐ MICOFENOLATO DE MOFETILA
☐ MICOFENOLATO DE SÓDIO ☐ PREDNISONA ☐ PREDNISOLONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- Quando um transplante de órgão (como o fígado) é realizado pode ocorrer a rejeição deste órgão pelo organismo. Por isso, é fundamental a utilização de medicamentos que diminuam o risco desta rejeição, prevenindo lesão ou perda do órgão transplantado. Os medicamentos utilizados para esta finalidade são os “imunossupressores”.

2 MEDICAMENTO

- Os medicamentos previnem ou reduzem os episódios de rejeição do órgão transplantado permitindo seu adequado funcionamento.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

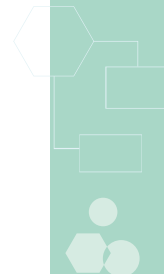
- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.
- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas sem mastigar ou abrir com ajuda de um líquido.
- Azatioprina:** tomar durante ou após as refeições. **Tacrolimo:** tomar 1h antes ou 1h após as refeições. **Micofenolato de mofetila/sódio:** tomar de estômago vazio (antes das refeições ou 2 horas após). **Ciclosporina:** controlar a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de *grapefruit* e de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias. Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como náuseas, vômito, perda de apetite, diarreia, prisão de ventre, perda de cabelo entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou seu responsável legal e pelo médico.



6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Não se sabe ao certo o risco do uso desses medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, comunique-se imediatamente com médico;
- Não é recomendada a amamentação durante o uso dos imunossupressores, pois eles passam para o leite. Converse com o médico a respeito.
- Estes medicamentos diminuem as defesas do organismo, por isso, evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo o medicamento.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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



LEIOMIOMA DE ÚTERO

Portaria SAS/MS nº 1.325, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A busca no Medline/Pubmed, utilizando a seguinte estratégia: “Leiomyoma/drug therapy”[Mesh] OR “Leiomyoma/therapy”[Mesh] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])), resultou em 1.049 estudos; destes foram avaliadas 8 meta-análises e 236 ensaios clínicos randomizados (ECR) com data limite de 31/12/2009. Foram incluídos apenas meta-análises e ECR em pacientes pré-menopáusicas com leiomiomatose sintomática (sangramento uterino e dor pélvica) e cujos desfechos fossem considerados relevantes tais como: volume uterino e dos leiomiomas, padrões hematológicos, melhora sintomática, dificuldades cirúrgicas (tempo cirúrgico, intercorrências), tempo de hospitalização, reinternações, reintervenções, qualidade de vida, efeitos adversos dos tratamentos e que comparassem tratamento clínico ou cirúrgico, placebo ou nenhum tratamento. Das 8 meta-análises encontradas, 2 foram excluídas: uma pelo desfecho avaliado e a outra por ser em idioma (chinês). Utilizando estes critérios foram incluídos 92 ECR, sendo que 14 estudos foram excluídos devido ao idioma (alemão, tcheco, búlgaro, russo e chinês).

A busca no EMBASE, utilizando: ‘uterus myoma’/exp AND ‘drug therapy’/exp AND ([Cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim, resultou em 99 estudos; destes foram incluídos 20 estudos, destes 13 já haviam sido incluídos anteriormente no PubMed, e excluídos 79 de acordo com os desfechos de interesse.

A busca na biblioteca Cochrane, utilizando-se o termo “leiomyoma” resultaram 10 estudos, 7 dos quais relacionados a leiomiomas uterinos. Cinco considerados relevantes foram incluídos neste Protocolo.

Capítulos de livros e o Uptodate versão 17.2 disponível em www.UpToDate.com foram utilizados.

Em 08/10/2013 foi feita atualização da busca a partir de 31/12/2009, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “leiomyoma” e “Therapeutics” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”, a busca resultou em 51 artigos. Todos os resumos foram avaliados: 25 foram excluídos por não avaliarem terapia farmacológica, 3 por não serem estudos de fase III, 2 por não avaliarem desfechos de interesse, 3 por avaliarem medicamentos não registrados no Brasil para uso em leiomiomatose e 1 por idioma tcheco. Os demais artigos foram incorporados no corpo do presente Protocolo.

Na base de dados Embase, utilizando-se os mesmos termos (leiomyoma e therapeutics) e com as mesmas restrições (humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises), a busca resultou em 11 publicações. Destes, apenas 1 foi incluído neste Protocolo, vez que 10 não avaliaram terapia farmacológica dos miomas.

2 INTRODUÇÃO

Leiomiomas uterinos são tumores benignos originados de células musculares lisas do útero contendo uma quantidade aumentada de matriz extracelular. São envoltos por uma fina pseudocápsula de tecido areolar e fibras musculares comprimidas. Os miomas são costumeiramente descritos de acordo com sua localização(1):

Consultores: Claudia Mengarda, José Geraldo Lopes Ramos, Andry Fiterman Costa, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Luciana Costa Xavier

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

- intramurais: desenvolvem-se dentro da parede uterina e podem ser grandes o suficiente a ponto de distorcer a cavidade uterina e a superfície serosa;
- submucosos: derivam de células miometriais localizadas imediatamente abaixo do endométrio e frequentemente crescem para a cavidade uterina;
- subserosos: originam-se na superfície serosa do útero e podem ter uma base ampla ou pedunculada e ser intraligamentares; e
- cervicais: localizados na cérvice uterina

Os leiomiomas são uma causa comum de morbidade em mulheres em idade reprodutiva. Não têm sido descritos em meninas pré-puberais, embora já tenham sido descritos em adolescentes(2). A maioria das mulheres sintomáticas apresenta leiomioma na 4ª e 5ª décadas de vida(3). A incidência varia grandemente – de 5% a 80% –, de acordo com o método diagnóstico utilizado. Em uma amostra aleatória de mulheres entre 25-40 anos de idade(1 4), ultrassonografia transvaginal detectou uma prevalência de 5,4%, com uma relação direta entre prevalência e idade das pacientes – 3,3% para mulheres entre 25 e 32 anos e 7,8% para mulheres entre 33-40 anos. Uma prevalência de 6% a 34% de miomas submucosos foi observada em mulheres que se submeteram a histeroscopia como parte da investigação de hemorragia anormal e de 2%-7% nas mulheres sob investigação de infertilidade(5).

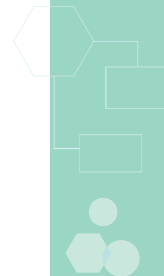
O alívio dos sintomas comumente ocorre no momento da menopausa; entretanto, a frequente utilização de terapia de reposição hormonal na pós-menopausa tem levado à manutenção dos sintomas nestas mulheres(2,3,6). Um estudo que acompanhou mulheres com mioma durante a gestação demonstrou um crescimento dos miomas durante o primeiro trimestre, principalmente nas primeiras 10 semanas; no terceiro trimestre já inicia uma diminuição do tamanho dos miomas; no período do puerpério esta regressão pode ser maior do que o crescimento ocorrido durante a gestação(7). Outro estudo(8), entretanto, demonstrou que a maioria (75%) dos miomas menores de 5 cm de diâmetro desaparece durante a gestação e, entre aqueles maiores de 5 cm de diâmetro, apenas 26% aumentam de tamanho, enquanto 38% permanecem estáveis ou diminuem e 36% desaparecem.

Outros fatores que afetam o risco do desenvolvimento de leiomiomas incluem:

- Paridade: uma ou mais gestações superando 20 semanas diminui(em) a chance de formação de miomas(9,10). Mulheres com 5 ou mais filhos tem uma chance 4 vezes menor de desenvolver miomas do que nulíparas(9). Esta relação, entretanto, pode ser atribuída à associação de infertilidade a miomatose(3).
- Anticoncepcional oral (ACO): de uma maneira geral o uso de ACO protege contra o desenvolvimento de miomatose(3,9) O uso precoce – entre 13 e 16 anos –, entretanto, correlacionou-se com aumento da incidência em uma análise(10). Alguns estudos associam o uso de ACO a uma maior prevalência de miomatose, entretanto esse aumento pode ser decorrente de uma maior taxa de diagnósticos uma vez que pacientes que utilizam hormônios são, frequentemente, monitorizadas mais intensamente(3,5).
- Tabagismo: diminui o risco de desenvolvimento de miomatose por mecanismo não compreendido(9).
- Dieta: consumo de grandes quantidades de carnes vermelhas associa-se a aumento do risco de miomatose enquanto que consumo de vegetais verdes diminui(11); não há evidências, entretanto, que intervenções sobre dieta ofereçam benefício terapêutico(2).
- Obesidade: mulheres com mais de 70 kg apresentam um risco 3 vezes maior de desenvolver miomas do que mulheres com menos de 50 kg(3).
- Etnia: mulheres negras têm um risco 2-3 vezes maior de desenvolver miomatose do que brancas(2).
- História familiar: parentes de 1º grau apresentam uma prevalência 2,2 vezes maior de miomatose do que indivíduos da população geral(12).
- Genética: o desenvolvimento de miomatose já foi relacionada a alterações genotípicas específicas(3, 13), assim como miomas com genótipos específicos apresentam características particulares(3).

A patogênese dos leiomiomas não está esclarecida. Embora o crescimento destes tumores seja responsivo a esteróides gonadais, estes hormônios não são necessariamente responsáveis pela gênese destes tumores. Outras influências que não os hormônios gonadais ficam claras ao se avaliar o fato de que paridade e uso de ACO são fatores protetores para o desenvolvimento de miomas(2).

A identificação dos fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



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

- D25.0 Leiomoma submucoso do útero
- D25.1 Leiomoma intramural do útero
- D25.2 Leiomoma subseroso do útero

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A maioria dos miomas não produz qualquer sintoma. Os sintomas se relacionam com o número, tamanho e localização dos miomas. As principais manifestações clínicas envolvem aumento do sangramento uterino, dor pélvica e disfunção reprodutiva. Complicações menos comuns incluem prolapso do tumor para a vagina resultando em ulceração ou infecção e policitemia secundária a produção autônoma de eritropoetina(14,15).

O sangramento uterino da miomatose é caracterizado por menorragia e hipermenorréia (sangramento menstrual prolongado e excessivo). Sangramento fora do período menstrual não é comum e sugere a necessidade de investigação complementar. A presença e grau de sangramento são definidos pela localização do mioma e, secundariamente, por seu tamanho, sendo que os submucosos apresentam mais frequentemente menorragia(3).

Dor e compressão de estruturas pélvicas relacionam-se com a localização, formato e tamanho dos miomas. Miomas localizados anteriormente podem comprimir a bexiga vesical e causar urgência miccional. Raramente dor aguda pode ocorrer por degeneração ou torsão de pedúnculo de um tumor. Nestas situações, pode haver a concomitância de febre, sensibilidade abdominal, leucocitose e sinais de irritação peritonal(2).

Disfunção reprodutiva tem sido relatada em alguns(16,17), mas não em todos(18) os estudos. A ovulação não é afetada, mas alterações como implantação prévia da placenta, sangramento de terceiro trimestre, trabalho de parto disfuncional, apresentação pélvica, trabalho de parto pré-termo, retenção da placenta, ruptura prematura das membranas, abortamento e parto cesáreo já foram relatadas(2,16,17,19).

O risco de infertilidade aumenta quando a cavidade endometrial é distorcida por leiomiomas submucosos(3). O papel dos miomas intramurais sobre a infertilidade é menor(3,20). Quando o endométrio é normal, a presença de mioma intramural não afeta taxa de fertilização in vitro(21). No entanto as evidências não são conclusivas, com estudos demonstrando significativa diminuição de nascidos vivos em mulheres com leiomiomas intramurais que não distorcem a cavidade uterina comparadas a mulheres sem leiomiomas, após fertilização in vitro(22). A presença de leiomiomas intramurais que não distorcem a cavidade uterina nesta meta-análise foi associada, com resultados adversos na gestação em mulheres submetidas a fertilização in vitro. Uma meta-análise(23) que avaliou presença de miomas intramurais em pacientes em tratamento de concepção assistida não demonstrou efeito significativo dos miomas em taxas de gravidez clínica, taxa de nascidos vivos ou taxa de perdas. Também não mostrou evidência de efeito significativo da miomectomia em taxas de gravidez clínica ou taxa de perdas. Outra meta-análise(24) avaliando os efeitos da remoção histeroscópica de pólipos endometriais, leiomiomas submucosos, septo intrauterino e aderências uterinas em mulheres com subfertilidade inexplicada previamente a inseminação intrauterina, fertilização in vitro ou injeção intracitoplasmática de esperma não demonstrou evidência de benefício com a realização de miomectomia histeroscópica em taxas de gestações clínicas e abortos. A remoção de pólipos aumenta as taxas de gestação clínica comparada a histeroscopia diagnóstica ou biópsia de pólipos.

Sintomas extra-pélvicos já foram descritos, incluindo derrame pleural e ascite(25).

4.2 DIAGNÓSTICO POR EXAME COMPLEMENTAR

O diagnóstico de miomas uterinos é usualmente baseado no achado de um útero aumentado, móvel e com contornos irregulares ao exame bimanual ou um achado ultrassonográfico, por vezes casual. Exames de imagem são necessários para confirmação diagnóstica e definir localização do tumor. Avaliação radiológica rotineira não é necessária nem melhora desfechos(1).



Histerosalpingografia – É útil para avaliar o contorno da cavidade interna do útero. Oferece poucas informações a respeito do restante do miométrio, sendo útil especialmente na avaliação de infertilidade pelas informações a respeito da patência tubária que oferece. Avaliação da mucosa da trompa de Falópio pode também ser realizada(26).

Histeroscopia - Envolve a inserção de um telescópio na cavidade endometrial. Embora possa ser realizado sem anestesia, algumas pacientes necessitam de anestesia local, e outras, de anestesia geral. A utilização de solução salina para distensão do útero oferece visualização semelhante àquela oferecida por dióxido de carbono, com menos desconforto para a paciente e menor tempo de procedimento(26). Estudos comparando histeroscopia com ultrassonografia transvaginal e com histerossonografia demonstram achados similares(3,5).

Ultrassonografia - Pode ser realizada por via transabdominal ou transvaginal. A primeira ainda representa um importante meio diagnóstico em centros menores. O método transvaginal apresenta alta sensibilidade (95%-100%) para detectar miomas em úteros com tamanho menor ao equivalente a 10 semanas de gestação. Localização dos miomas em úteros muito grandes ou quando os tumores são múltiplos pode ser difícil(26,27). Em um estudo prospectivo envolvendo 770 pacientes pré-menopáusicas, a sensibilidade e especificidade da ultrassonografia transvaginal para detectar mioma submucoso foram de 80% e 69%, respectivamente(28). Em outro estudo, o uso de ultrassonografia transvaginal demonstrou ser capaz de poupar 40% de exames adicionais mais invasivos(29).

Histerossonografia - Melhora a caracterização da extensão da invasão para a cavidade endometrial dos miomas submucosos. Envolve a injeção de solução salina intrauterina durante a realização de ultrassonografia (transabdominal ou transvaginal). Os valores preditivos positivo e negativo são otimizados em relação à ultrassonografia simples(5).

Tomografia Computadorizada (TC) - Apesar de oferecer visualização completa da pelve feminina, incluindo estruturas não ginecológicas, tem baixa resolução para avaliar a arquitetura interna dos órgãos pélvicos, sendo superada pela ultrassonografia transvaginal(3).

Ressonância Magnética (RM) - É exame adequado para a visualização do tamanho e localização dos tumores, podendo distinguir entre leiomiomas, adenomiose e adenomiomas, além de diferenciar leiomiossarcoma. Oferece limitada informação a respeito de massas anexiais e não permite avaliação adequada das trompas de Falópio(26). Dueholm e colaboradores(27), que compararam RM com ultrassonografia transvaginal, demonstraram alta acurácia de ambos os métodos, com a RM apresentando vantagens em não sofrer interferência do tamanho uterino, em mapear miomas individuais e avaliar o grau de penetração do mioma para a parede miometrial. Estudo comparando RM com ultrassonografia pélvica mostrou um valor preditivo positivo e sensibilidade maiores para a RM que para a ultrassonografia(30); deveria, no entanto, ter sido considerada a comparação com a ultrassonografia transvaginal que apresenta maior sensibilidade.

Dos exames relacionados, a ultrassonografia é o mais utilizado por ser não invasivo, de baixo risco, com acurácia adequada e de baixo custo em relação aos demais, sendo o indicado neste Protocolo.

Nos casos em que a imagem do leiomioma foi obtida por laparoscopia realizada por qualquer razão, não há necessidade de exame de imagem.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste Protocolo as pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

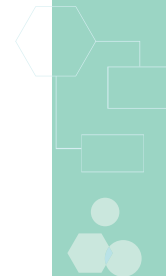
- diagnóstico de mioma por exame de imagem (preferencialmente ultrassonografia), exceto se a imagem do leiomioma foi obtida por laparoscopia realizada por qualquer razão;
- dor ou hemorragia como manifestação clínica; e
- idade reprodutiva.

Para a terapia medicamentosa, além dos critérios descritos acima a paciente deverá apresentar também contraindicação para procedimento cirúrgico curativo.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste Protocolo as pacientes que apresentarem qualquer um dos critérios abaixo:

- osteoporose estabelecida ou alto risco para seu desenvolvimento (definidas conforme o protocolo específico de osteoporose, do Ministério da Saúde); ou
- hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos.



7 CASOS ESPECIAIS

Pacientes cuja queixa seja infertilidade e que apresentem miomas devem ser avaliadas quanto à etiologia e tratamento da infertilidade, uma vez que os diagnósticos podem ser paralelos e não de relação causa-efeito.

8 TRATAMENTO

Tamanho e localização do(s) mioma(s) devem ser considerados ao se avaliar o tratamento de pacientes com miomatose(2,3). O momento da intervenção deve ser individualizado, baseado no desconforto gerado na paciente, seus planos obstétricos e a probabilidade de progressão/regressão da doença de acordo com a idade da paciente e necessidade de manipulação hormonal.

8.1 TERAPIA CIRÚRGICA

O tratamento de eleição para leiomiomas é cirúrgico. A histerectomia é o tratamento definitivo, e a miomectomia por várias técnicas, ablação endometrial, miólise e embolização das artérias uterinas são procedimentos alternativos(2).

A histerectomia elimina os sintomas e a chance de problemas futuros(31). Para mulheres com prole completa, é o tratamento recomendado(3), pois nas pacientes submetidas a este procedimento foi demonstrada redução da intensidade dos sintomas, de depressão e de ansiedade e melhora da qualidade de vida(32). O procedimento pode ser realizado por via abdominal, por via vaginal ou por via vaginal com assistência laparoscópica(33). A cirurgia vaginal com assistência laparoscópica em relação a cirurgia transabdominal apresentou em alguns estudos menor tempo operatório, menor tempo de internação e menor quantidade de analgesia necessária no pós-operatório(34) e menor taxa de complicações. Na comparação de histerectomia vaginal com a histerectomia vaginal laparoscopicamente assistida, os melhores resultados ocorreram com a primeira, como tempo cirúrgico mais curto, menor perda de sangue transoperatório, menor tempo de íleo pós-operatório e menor período de internação hospitalar de maneira significativa(35-37). A histerectomia vaginal se mostrou melhor também que a histerectomia abdominal, com menor tempo cirúrgico, menor incidência de febre, tempo de internação mais curto e custo menor(38,39), sendo esta a via preferencial para a realização de histerectomia.

A miomectomia, ressecção do mioma, é uma opção para mulheres que não aceitam a perda do útero(1) ou que desejam engravidar, principalmente se a localização do mioma for submucoso ou intramural(40). Pode ser transabdominal ou aberta, laparoscópica ou minilaparotomia. A miomectomia laparoscópica apresenta além das complicações cirúrgicas uma taxa de conversão para cirurgia aberta de 2% a 8%, formação de fístulas útero-peritoneais, risco de ruptura uterina em gestações subsequentes e risco de recorrência, de maneira que a utilização desta técnica tem sido questionada por alguns autores em mulheres que planejem gestar(1,41).

Estudos comparando miomectomia por laparoscopia a miomectomia aberta ou minilaparotomia(42-47) mostraram que a técnica laparoscópica foi associada a menor queda nos níveis da hemoglobina, menor perda de sangue operatório, melhor recuperação no 15º dia, diminuição de dor pós-operatória(48) e menos complicações, porém com maior tempo cirúrgico. Complicações maiores, gestações e recorrência foram comparáveis entre os dois grupos. Em ECR cego com tamanho amostral pequeno comparando miomectomia por minilaparotomia ou laparoscopia, os resultados favoreceram a técnica da minilaparotomia, em termos de menor tempo cirúrgico, menor perda sanguínea intraoperatória, e nível de hemoglobina com menor diminuição, e sem diferença nos resultados da escala analógica visual (EAV) de dor, dias de hospitalização e íleo pós-operatório(47). A minilaparotomia é a via preferencial para pacientes que serão submetidas a miomectomia, principalmente para as que desejam gestar(41). Meta-análise comparando miomectomia laparoscópica com miomectomia vaginal demonstrou que esta última foi associada de maneira significativa com menor tempo cirúrgico, mas não houve diferença significativa entre perda de sangue, tempo de hospitalização e recuperação ou complicações menores(49).

A desvantagem da miomectomia é o desenvolvimento de novos miomas oriundos de novos clones de miócitos anormais. Aproximadamente 50% das mulheres apresentam novos miomas 5 anos



após a realização de miomectomia e 11% a 26% necessitarão de novo procedimento cirúrgico maior após uma primeira miomectomia, com o número de miomas tendo importância prognóstica(1,3,50).

Uma meta-análise(51) avaliou a efetividade, segurança, tolerabilidade e custos de intervenções para reduzir perda de sangue durante a miomectomia e demonstrou redução significativa de perda sanguínea com misoprostol, vasopressina, bupivacaína associada a epinefrina, ácido tranexâmico e torniquete pericervical. Não houve evidência de benefício com enucleação de mioma por morcelação ou uso de ocitocina. Nenhum dos estudos avaliou tolerabilidade e custos das diferentes intervenções.

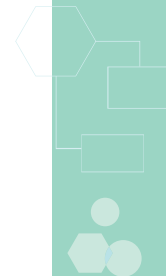
A ablação endometrial – isolada ou em combinação com miomectomia histeroscópica – pode diminuir a ocorrência de sangramento com procedimento minimamente invasivo nas mulheres que tenham prole completa(1). Em avaliação da associação de ablação e miomectomia, apenas 8% das mulheres necessitaram de nova intervenção em um seguimento de 6 anos(2).

A miólise, que se refere à coagulação laparoscópica de tecido miomatoso(3), é, em mãos habilitadas, uma técnica alternativa de mais fácil execução do que a miomectomia; entretanto a destruição tecidual localizada pode aumentar a chance de ocorrência da formação de aderências e ruptura uterina(52).

A técnica de embolização da artéria uterina (EAU) baseia-se na hipótese de que o controle do fluxo sanguíneo miometrial pode controlar as manifestações clínicas(1,53). Benefícios da EAU foram encontrados em estudos observacionais, como controle de menorragia, sintomas relacionados a compressão, dor menstrual e redução de tamanho uterino(3,53-58). Estudos de menor qualidade, quase-experimentais e de pequeno porte, e uma meta-análise que comparou a EAU com histerectomia ou miomectomia demonstraram menor tempo cirúrgico, menor tempo de internação, retorno mais rápido às atividades de rotina e menos complicações cirúrgicas imediatas(58-60). No grupo submetido a histerectomia ou miomectomia, houve melhor controle de sangramento, mais pacientes com melhora sintomática e maior taxa de alívio completo dos sintomas(58 59,61). A morbidade geral para o grupo da histerectomia foi maior do que para o grupo de EAU (34% versus 14,7%, respectivamente); no entanto, não foram feitas histerectomias vaginais neste estudo, as quais apresentam melhores resultados em relação às outras técnicas de histerectomia(62). Considerando-se a miomectomia, as complicações tardias foram leves; na pós-embolização, ocorreram complicações graves relacionadas à função ovariana, com aumento transitório de FSH e resposta ovariana insuficiente durante a estimulação para fertilização(59,60). Os resultados dos estudos também mostraram no seguimento que as pacientes submetidas à embolização necessitaram de mais procedimentos invasivos adicionais (repetição da EAU ou histerectomia) e mais consultas de emergência e apresentaram maiores taxas de reinternações(59), tendo já sido descrita morte secundária a sepse (63). Na análise econômica, a EAU foi associada com menor uso de recursos na hospitalização inicial; no entanto, no seguimento de 1 ano, houve maior uso de estudos de imagem e mais internações hospitalares.

O EMMY Trial (EMbolization versus hysterectoMY), ECR multicêntrico que comparou EAU e histerectomia, iniciado em 2005, foi desdobrado em vários artigos ao longo dos anos(64-71). Os resultados obtidos mostraram como vantagens significativas da EAU tempo de hospitalização menor (2,5 versus 5,1 dias)(64), menos dor durante as primeiras 24 horas e retorno mais precoce às atividades diárias(65). Em relação a complicações maiores e menores, as taxas foram maiores no grupo de EAU do que no de histerectomia (4,9% versus 2,7% e 58% versus 40%, respectivamente). As pacientes de EAU foram mais frequentemente re-hospitalizadas (11% versus 0%). A taxa de falha técnica foi de 5,3%; a taxa de falha do procedimento foi de 17,3% e a taxa geral de complicações, de 28,4% durante o período de hospitalização e 60,5% dentro de 6 semanas após a alta hospitalar(72). Em dois anos após tratamento, 23,5% das mulheres submetidas a EAU foram submetidas à histerectomia e mais 20% das pacientes necessitaram de outro tratamento (principalmente suplementação de ferro para anemia). No grupo primariamente submetido a histerectomia, foram necessárias somente 6 reintervenções (8%). Em relação ao alívio de dor, houve melhora significativa com a histerectomia em todas as avaliações com exceção aos 24 meses quando não houve diferença significativa, mas o grupo histerectomia se apresentava mais satisfeito(69). Aumento na hemoglobina foi significativamente melhor no grupo histerectomia(69). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a aumento de FSH(67), funcionamento sexual e imagem corporal(66). Nos estudos do EMMY, não houve avaliação quanto ao tipo de histerectomia, o que é uma grande limitação, pois a grande maioria das histerectomias foi abdominais (84%). A via vaginal foi a via preferencial em relação à abdominal por ter melhores resultados quanto a dor e tempo de retorno às atividades, entre outros desfechos(38).

Os estudos que avaliaram a EAU demonstraram como vantagens diminuição do tempo de hospitalização, tempo mais curto de procedimento e retorno mais rápido às atividades, resultados estes estatisticamente



significativos(58-60,64,65,69,72), porém sem relevância clínica. Resultados com grande relevância clínica mostraram aumento de consultas de emergência, de uso de estudos de imagem, das taxas de reinternações e das taxas de reintervenções (tanto cirúrgicas quanto medicamentosas) bem como maior incidência de eventos adversos tardios graves(59,64,69,70,73,74). Em pacientes com infertilidade, a EAU deve ser especialmente evitada, pois aumenta transitoriamente o FSH e provoca resposta ovariana insuficiente durante a estimulação para fertilização(60,67). Além disso existem evidências de meta-análise(75) que as taxas de aborto foram mais altas nas gestações que ocorreram após EAU (35,2%) comparada com gestações com presença de leiomiomas pareadas por idade e localização do mioma (16,5%). As gestantes após EAU tiveram maior probabilidade de serem submetidas a cesareana e apresentarem hemorragia pós-parto. Não houve diferença significativa em taxas de partos pré-termo e má apresentação entre os dois grupos.

Comparativamente com a EAU, as pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico tiveram maior redução dos sintomas, menores taxas de reintervenções tanto cirúrgicas quanto medicamentosas e maior taxa de satisfação em 24 meses(58,60,64-66,68,70).

Em meta-análises mais recentes(74,76-78) que avaliaram as eficácia e segurança da EAU comparada a cirurgia, 2 estudos demonstraram significativa diminuição de risco em complicações maiores e nenhum estudo demonstrou diferença significativa de risco considerando todas as complicações e complicações menores(74,78). As complicações comuns foram amenorreia, dor, secreção vaginal e febre(74). As taxas de complicações maiores com a EAU ocorreram em 2,9% das pacientes, histerectomia para tratamento de complicações em 0,7%, taxa de readmissão 2,7%, reintervenções em 5,3% (em até 5 anos) e melhora sintomática de 78% a 90% seguimento de 0,25 a 5 anos(76). A EAU mostrou diferença estatisticamente significativa em redução de tempo de procedimento, tempo de hospitalização, tempo menor de retorno a rotina, diminuição de probabilidade de necessidade de transfusão(77), além de melhora de qualidade de vida em 6 meses, menor tempo de hospitalização e menor tempo para recuperação (78), porém foi associada a maiores taxas de complicações menores a curto e longo prazo, mais readmissões de emergência e maiores taxas de reintervenções cirúrgicas(77). Uma meta-análise (79) que comparou EAU e cirurgia demonstrou, no curto prazo, que na EAU ocorreu menor perda de sangue, menor tempo de hospitalização e retorno mais rápido ao trabalho, mas, a médio e longo prazos, a EAU e cirurgia obtiveram resultados comparáveis de avaliação de qualidade de vida e uma alta taxa de reintervenção no grupo da EAU.

A ocorrência de riscos de vieses nos estudos, na seleção e no seguimento deve ser considerada, bem como o fato de não haver uniformidade nas definições dos parâmetros clínicos avaliados. Sendo assim, a EAU é um procedimento ainda a ser considerado com cautela(59,78), e alguns autores sugerem este procedimento como experimental, por isso não é recomendado neste Protocolo(1).

8.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

A terapia medicamentosa tem as vantagens de não submeter a paciente aos riscos cirúrgicos e permite a preservação do útero. Pacientes, entretanto, preferem submeter-se diretamente à cirurgia pelo fato de que a suspensão do tratamento medicamentoso associa-se a rápida recorrência dos sintomas, isso sem considerar os efeitos adversos dos medicamentos. Assim, a terapia medicamentosa está indicada neste Protocolo apenas nos casos de contraindicação cirúrgica.

Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH)

Os análogos do GnRH, neuropeptídeos que regulam a função hipofisária nas mulheres, são considerados o principal tratamento clínico dos miomas. Inicialmente aumentam a liberação de gonadotrofinas, seguidos por uma *downregulation* e dessensibilização, levando a um estado de hipogonadismo hipogonadotrófico, mimetizando a menopausa. A maioria das mulheres desenvolve amenorréia e apresenta uma redução significativa (25% a 80%) do tamanho uterino com o tratamento, com efeito máximo em 12 semanas(2,3,5).

O benefício do tratamento com análogos do GnRH já foi demonstrado para sintomas de compressão, sangramento uterino exagerado, dor pélvica e dismenorreia(3,5,31,80,81). Em um ensaio clínico, por exemplo, alívio da dismenorréia ocorreu em 91% e 26,5% das pacientes tratadas com análogo do GnRH e placebo, respectivamente; alívio da dor pélvica ocorreu em 72% e 45%, respectivamente(5).



Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico que avaliou uma dose de goserrelina (10,8 mg) ou placebo associado a sulfato ferroso demonstrou, após 12 semanas, que o nível de hemoglobina estava significativamente maior no grupo goserrelina do que no placebo (1,17 g/dL) e que houve aumento significativo de mais de 2g/dL na hemoglobina. Ocorreu diminuição não significativa no volume uterino das pacientes que usaram goserrelina e aumento no grupo placebo. Hemorragia uterina ocorreu com menor frequência no grupo tratado (9,3% versus 28,6%). Um ou mais efeitos adversos foram relatados em 89% das pacientes no grupo tratamento. Houve maior diminuição da densidade mineral óssea (DMO) no grupo goserrelina em relação ao grupo placebo(82).

Em um ensaio clínico randomizado(83), a goserrelina com e sem a coadministração de ferro foi comparada com ferro isoladamente em pacientes pré-menopáusicas com anemia secundária a sangramento por miomas. A terapia com goserrelina melhorou parâmetros hematológicos, diminuiu significativamente o tamanho do útero (37-40%) e dos miomas (44%-47%) e diminuiu o sangramento transoperatório.

Asuspensão do tratamento leva à recorrência ao estado pré-tratamento(2,84). Outra limitação desta conduta é o desenvolvimento de sintomas intensos de hipoestrogenismo que se acompanha(2, 3, 31). O desenvolvimento de osteoporose, entretanto, é reversível com a suspensão do tratamento, conforme demonstrado em um estudo em que a densitometria óssea das pacientes retornou ao estado pré-tratamento em 6 a 9 meses(85). Por estes motivos, a terapia isolada com análogos do GnRH é utilizada para preparar a paciente para cirurgia(84).

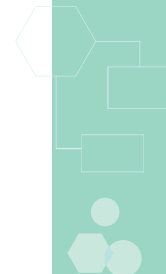
O uso pré-operatório de análogos de GnRH diminui o tamanho uterino, aumenta os níveis do hematócrito(86) e da hemoglobina pré-operatórios, reduz o sangramento transoperatório e a duração da cirurgia e propicia uma maior taxa de conversão para cirurgia transvaginal, quando utilizado por 2 ou 3 meses antes do procedimento(1,31,80,84,87-89). Tal tratamento, entretanto, se associa com aumento de efeitos adversos e, em tumores grandes, pode dificultar a cirurgia(90). Na meta-análise de Lethaby e colaboradores(84), a razão de chances de ocorrência de fogachos foi de 6,5 (IC 95% 4,6-9,2), de vaginites 4,0 (IC 95% 2,1-7,6) e de alteração do tamanho das mamas de 7,7 (IC95% 2,4-24,9).

Na avaliação de uso de análogos do GnRH previamente a miomectomia foram encontrados estudos abertos e com tamanho amostral pequeno. Estudo(90) comparando pacientes submetidas diretamente a miomectomia com grupo que recebeu 2 doses de análogo do GnRH demonstrou diminuição de volume uterino (473 ± 88 cm³ de volume inicial no grupo leuprorrelina para 396 ± 79 cm³, enquanto que no grupo que foi direto para miomectomia o volume era de 458 ± 92 cm³) menor perda sanguínea ($171,8 \pm 70,9$ mL versus $232,1 \pm 68,1$ mL), taxas maiores de hemoglobina ($12,2 \pm 1,1$ gm/dL versus $11,4 \pm 1,3$ gm/dL) e menor tempo cirúrgico ($98,5 \pm 26,1$ minutos versus $113,3 \pm 35,1$ minutos). Estas diferenças foram estatisticamente significativas, porém não têm relevância clínica. Perda sanguínea média intraoperatória foi de 265 ± 181 mL no grupo da triptorrelina e de 296 ± 204 mL nas paciente submetidas a cirurgia imediata (-31 mL). Não houve diferença significativa na perda sanguínea de acordo com volume uterino, número de miomas removidos ou tamanho total das incisões miometriais. O número de miomas removidos, o número de incisões endometriais, o comprimento total das incisões e a dificuldade na realização do procedimento não foram diferentes de maneira significativa entre os grupos (88), mesmo com estudo aberto demonstrando dificuldade de identificação dos planos de clivagem após uso de análogo do GnRH(91). Da mesma maneira em meta-análise de 2011 houve diferença significativa de perda de sangue intra-operatória (60 mL) com diferença de hemoglobina pós-operatória de 1,15 mg/dL (não houve diferença no ferro sérico), não apresentando relevância clínica. Nesta meta-análise não houve diferença significativa em tempo cirúrgico entre os grupos(92).

Um ECR duplo cego, de tamanho amostral pequeno, comparando leuprorrelina (3,75mg) ou placebo (injeção salina) mensal 3 meses que antecederam o procedimento cirúrgico, demonstrou que o uso de análogo de GnRh pré-operatório não diminuiu a formação de aderências em relação ao placebo (0,4 cm² versus 0,4cm²), o número de miomas extraídos (1,2 versus 1,4), o tamanho médio da incisão (17,5 cm versus 22,1 cm), o número de incisões uterinas (4,8 versus 5,1) ou a área de aderências em cirurgia de second-look (10,7 cm² versus 9,2cm²)(93). Estas evidências não justificam o uso de análogos de GnRH previamente à miomectomia. Outros estudos apresentam resultados semelhantes(94,95).

Em pacientes com miomatose uterina sintomática com indicação de histerectomia, o uso de triptorrelina (11,25mg) três meses antes da cirurgia aumentou a hemoglobina e reduziu o tamanho uterino quando comparado com não tratamento(96).

Quando comparadas goserrelina e leuprorrelina para tratamento pré-histerectomia não houve diferença



entre os dois grupos em relação ao nível de hemoglobina pré-cirúrgico, perda sanguínea cirúrgica e tempo cirúrgico(97).

Um ECR duplo-cego multicêntrico comparou goserrelina (dose única de 10,8 mg) associada a ferro (325 mg três vezes ao dia) com placebo (em dose única) associado a ferro (325 mg três vezes ao dia). Após 12 semanas de tratamento, o nível de hemoglobina estava significativamente mais elevado no grupo da goserrelina do que no do placebo. Hemorragia uterina ocorreu com menor frequência no grupo tratado. Houve redução da densidade óssea no grupo da goserrelina em relação ao grupo placebo. No grupo da goserrelina, 89% das pacientes tiveram algum efeito adverso(82).

A fragilidade metodológica dos estudos e a possibilidade de vieses (intervalos de confiança alargados) e com significância clínica discutível não corroboram o uso de análogos de GnRH como tratamento prévio à histerectomia.

Uma análise de custo-efetividade realizada por um grupo neozelandês colaborador do Centro Cochrane(98) não encontrou benefício da terapia pré-operatória com análogos do GnRH. O custo adicional para uma histerectomia foi de 1.190,00 dólares neozelandeses, sendo o custo para prevenir um procedimento abdominal de 4.577,00 dólares neozelandeses; o custo para prevenir uma incisão vertical, de 4.651,00, dólares neozelandeses. Na análise de “interesse em pagar” (*willingness to pay*), os custos suplantaram os benefícios na avaliação das mulheres.

A eficácia da nafarelina não difere da dos demais análogos(3) podendo ser considerada um medicamento *me-too*. Sua via de administração e esquema posológico dificulta a adesão ao tratamento, necessitando de duas aplicações diárias, razões pelas quais ela não se inclui entre os fármacos deste Protocolo.

Análogos do GnRH associado a *add-back therapy*

Os efeitos adversos associados à terapia em longo prazo com análogos podem ser minimizados pela administração concomitante (*add-back therapy*) de estrogênios, progestogênios, associação de estrogênios e progestogênios, tibolona e raloxifeno após a fase inicial de *downregulation*. Terapia hormonal com baixas doses de estrogênios mantém a amenorréia e a redução uterina e previne os efeitos adversos de hipoestrogenismo (sintomas vasomotores e osteoporose, por exemplo)(2,3).

O uso associado de progestogênios aos análogos do GnRH não diminui o efeito benéfico, permanecendo a redução de sangramento e a diminuição de incidência de anemia (9% no grupo com addback e 62% de mulheres com hemoglobina menor que 12g/dL no grupo placebo) e de sintomas vasomotores ou fogachos. Porém não houve evidência que a adição de progestogênio reduza a perda óssea ou previne o retorno do aumento de volume uterino após o tratamento ter cessado(86).

Estudos que compararam análogos do GnRH com e sem o uso de progestogênio ou associação de progestogênio-estrogênio demonstram eficácia clínica similar e com menor incidência de efeitos adversos - menos efeitos vasomotores, menos fogachos e menos comprometimento ósseo (diminuição de massa óssea à densitometria)(31,99-103).

Os estudos que compararam tratamento com GnRH associado a tibolona(86,104-107) mostraram manutenção da melhora dos sintomas relacionados a miomatose, com diminuição de volume uterino e dos miomas associado à diminuição de sintomas de menopausa e de melhora de qualidade de vida. A grande maioria destes estudos possui delineamento sujeito a vieses por serem estudos abertos e com número pequeno de pacientes avaliados, assim, a tibolona não é indicada neste Protocolo.

Em resumo, a *add-back therapy* recomendada neste Protocolo inclui o uso de estrogênios ou sua combinação com progestogênio, acetato de medroxiprogesterona.

Danazol

É um derivado da 19-nortestosterona com efeitos tipo progestogênicos. Seu mecanismo de ação inclui inibição da secreção pituitária de gonadotrofina e inibição direta das enzimas ovarianas responsáveis pela produção de estrógenos. Por produzir amenorreia, previne o desenvolvimento da menorragia, embora não exerça efeito sobre o tamanho uterino. Em estudos não randomizados, demonstrou ser capaz de reduzir o tamanho uterino, porém esta redução é menor do que a encontrada com análogos do GnRh(3,108). Meta-análise(109) não incluiu nenhum estudo com o danazol, por não preencherem os critérios de inclusão. Como não há evidência de benefício do danazol em ensaios



clínicos randomizados não se pode indicar seu uso no tratamento de leiomiomas.

Gestrinona

É um agente antiprogestogênico e antiestrogênico. Demonstrou, em estudos não controlados – “estudos de antes e depois” –, causar uma diminuição do tamanho do útero de 73%. Também induz amenorreia em 73% a 86% das mulheres, alivia a dor pélvica em 76% a 98% e aumenta a hemoglobina em aproximadamente 1 g/dL(110). A vantagem deste medicamento é a manutenção do efeito mesmo 12 meses após descontinuação do tratamento(2, 110). Uma das principais desvantagens é que a maioria das mulheres apresenta efeitos adversos androgênicos, como acne, hirsutismo e ganho de peso(5).

A falta de estudos controlados e o perfil de efeitos adversos limitam sua indicação(3,31), não sendo recomendado seu uso neste Protocolo.

Moduladores seletivos dos receptores estrogênicos - tamoxifeno e raloxifeno

O tamoxifeno demonstrou potencial benefício em estudos pré-clínicos(111). Um pequeno ensaio clínico piloto(112), em que 10 pacientes foram randomizadas para tratamento com tamoxifeno e 10 para placebo, demonstrou diminuir sangramento e dor pélvica. Os efeitos adversos apresentados foram, entretanto, significativos. Há na literatura, também, vários relatos de casos de crescimento e desenvolvimento dos miomas(113). Todos estes fatores associados não permitem sua utilização para esta finalidade.

Palomba e colaboradores(114) realizaram ECR duplo-cego controlado contra placebo, avaliando o uso de raloxifeno em pacientes pós-menopáusicas com leiomioma. Observou-se redução significativa do tamanho do útero e dos miomas e aumento da relação tamanho do útero-tamanho do mioma. Em outro estudo(115), o mesmo grupo administrou a mulheres pré-menopáusicas com mioma uterino leuprorrelina associado a raloxifeno ou a placebo. Foram avaliados, como desfechos primários, a densitometria óssea – um desfecho intermediário para avaliação de osteoporose, que é um dos efeitos adversos mais limitantes do uso de análogos do GnRH - e a efetividade desta associação em relação a modificações no volume uterino, no volume dos miomas e na melhora de sintomas(116). O raloxifeno demonstrou ser capaz de prevenir a perda de massa óssea, sem prejudicar a eficácia terapêutica dos análogos do GnRH. Após 6 ciclos, ocorreu diminuição significativa do tamanho uterino, do volume dos miomas e dos sintomas em ambos os grupos em relação à linha de base. Na comparação entre os grupos, não houve diferença significativa nestes desfechos, exceto na redução de volume de miomas, que foi significativamente maior no grupo da leuprorrelina associado ao raloxifeno(116).

Quando o raloxifeno em doses mais altas (180mg, por 3 meses) foi comparado a ausência de tratamento, em estudo com poucos pacientes, observou-se diminuição o volume uterino em -22,2%, porém, quando comparado com a linha de base, não houve diferença significativa (-9,1%)(117). O uso de raloxifeno 180mg comparado a doses menores (60mg) e a placebo não mostrou diferenças significativas nos volumes uterino e dos miomas entre os três grupos e dentro de cada grupo de tratamento. Também não foram mostradas diferenças no tempo e intensidade do sangramento uterino entre os três grupos e dentro do mesmo grupo de tratamento. O raloxifeno não demonstrou efeito significativo nos desfechos avaliados(118).

A meta-análise destes estudos(116-118) conclui que as evidências são insuficientes para determinar que os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (tamoxifeno e raloxifeno) reduzem o tamanho dos miomas ou melhoram desfechos clínicos em vista da baixa qualidade dos estudos e do pequeno tamanho amostral utilizado. A segurança destes medicamentos também é incerta por não haver dados sobre reações adversas(119).

Um ensaio clínico randomizado(120) avaliou a redução de volume em miomas em grupo que fazia uso de goserrelina (3,6 mg subcutâneo mensal) ou raloxifeno (60 mg/dia via oral com manutenção do tratamento por 3 meses antes da cirurgia). Houve diminuição significativa do volume dos miomas após tratamento, sem diferença significativa entre os tratamentos. Este estudo teve tamanho amostral pequeno e foi aberto, o que diminui a validade de seus resultados.

Nos casos em que há necessidade de tratamento da perda da massa óssea, este deve ser feito de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Osteoporose, do Ministério da Saúde.

Anticoncepcionais hormonais e progestogênios

Inexiste evidência de benefício de anticoncepcionais hormonais ou de progestogênios no tratamento medicamentoso de pacientes com miomatose(5,101,121). O benefício se restringe a atrofia endometrial pela

terapia hormonal com redução do sangramento.

Antiprogesterogênicos

A mifepristona é um esteróide sintético com atividade antiprogesterogênica que reduz o tamanho uterino e os sintomas de miomatose, porém propicia o desenvolvimento de hiperplasia endometrial(122). Um estudo não controlado demonstrou uma redução no tamanho uterino de 49% em 12 semanas(123). Em outro ensaio clínico aberto(124), foram avaliadas duas doses de mifepristona – 5mg vs 10 mg – por um período de 6 meses. A redução média de volume uterino foi, respectivamente, de 48% e 49% nos dois grupos (diferença não significativa); igualmente semelhante foi a redução de sintomas relacionados aos miomas, também em estudo de 3 meses(125). Outro estudo comparou 2,5 mg com 5 mg, com benefício demonstrado, em 3 meses, de 0,6 mg/dL na hemoglobina entre os grupos(126).

Em três ECR (33,127,128), com tamanho amostral pequeno, comparando o uso do mifepristona com placebo, 2 deles aberto e em um deles seguindo-se cirurgia, ocorreu redução do volume total dos miomas no grupo da mifepristona, sem redução significativa da média total de volume uterino e redução de número de dias de sangramento e com aumento dos níveis da hemoglobina(129). Um ECR duplo-cego, avaliando somente tratamento clínico e com baixa dose de mifepristona (10mg), mostrou diminuição significativa da perda sanguínea menstrual, diminuição de dismenorréia e redução de volume uterino no grupo da mifepristona, e melhora de qualidade de vida(128) em relação ao placebo. No final do terceiro mês, 63,1% das pacientes que usaram mifepristona apresentaram hiperplasia endometrial sem atipias(127), em outro estudo em 6 meses 13,69% e em 12 meses 4,08%(130).

Os resultados destes estudos não têm impacto clínico: são estudos de curto seguimento e com pequeno tamanho amostral, não apresentando resultados que justifiquem a indicação de mifepristona em pacientes com leiomiomatose uterina sintomática. São necessários estudos adequados com seguimento em longo prazo para avaliar recorrência sintomática e dos miomas, bem como o risco de hiperplasia endometrial.

8.3 FÁRMACOS

- Gosserrelina: seringa preenchida de 3,6 e 10,8 mg injetável
- Leuprorrelina: frasco-ampola de 3,75 e 11,25 mg injetável
- Triptorrelina: 3,75 e 11,25 mg injetável (por frasco-ampola)
- Acetato de medroxiprogesterona: comprimido de 10 mg
- Estrogênios conjugados: comprimido de 0,3 mg
- Sulfato ferroso: comprimido de 40 mg, solução oral de 25 mg/mL

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Gosserrelina:** 3,6 mg, por via subcutânea, injetados no abdômen, mensalmente, ou 10,8mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Leuprorrelina:** 3,75 mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25 mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Triptorrelina:** 3,75 mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25 mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Acetato de medroxiprogesterona:** 2,5 mg a 10 mg por dia, por via oral, durante o uso do análogo.
- **Estrogênios conjugados:** 0,3 mg a 0,6 mg, ao dia, por via oral, durante o uso do análogo.
- **Sulfato ferroso:** 120 mg, por via oral, preferencialmente afastado das refeições.

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento com análogo do GnRH isoladamente não deve ultrapassar 6 meses, pelo risco de desenvolvimento de osteoporose; seu uso em associação com *add-back therapy* pode ser mais prolongado, por período de até 1 ano. Pacientes com contraindicação ao tratamento cirúrgico curativo sob tratamento clínico para leiomiomatose devem ser reavaliadas a cada 6 meses. Se houver solicitação de uso de análogos por mais de 1 ano, devem ser avaliadas em serviço especializado de ginecologia. Normalmente, com a chegada da menopausa, há uma queda natural dos hormônios, não havendo mais necessidade de tratamento.



8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Reduzir hemorragia uterina;
- Prevenir ou corrigir anemia de deficiência de ferro;
- Reduzir sintomas de compressão;
- Reduzir a dor pélvica;
- Induzir um estado de fertilidade com efeitos adversos mínimos.

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento medicamentoso deve ser realizada pela avaliação clínica periódica, além de ultrassonografia e hemograma a cada 3 meses.

Para pacientes que estiverem fazendo uso de terapia prolongada (1 ano) com análogo do GnRH associada a terapia de *add back*, densitometria óssea deve ser realizada ao final do tratamento.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

As pacientes com suspeita de leiomioma do útero deverão ser encaminhadas para serviço de Ginecologia. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso dos medicamentos.

11 TERMO DE RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bulletins-Gynecology. ACoP. ACOG practice bulletin. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. Number 16, May 2000 (replaces educational bulletin number 192, May 1994). Int J Gynaecol Obstet. 2001;73(3):285-93.
2. Stewart EA. Uterine fibroids. Lancet. 2001;357(9252):293-8.
3. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids) [Internet]. 2010. Available from: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~HHEANJaWoFaJot>.
4. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79(3):202-7.
5. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, Fentiman G, Lethaby A, Rademaker L, et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2001;41(2):125-40.
6. Akkad AA, Habiba MA, Ismail N, Abrams K, al-Azzawi F. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. Obstet Gynecol. 1995;86(3):330-4.
7. Rosati P, Exacoustòs C, Mancuso S. Longitudinal evaluation of uterine myoma growth during pregnancy. A sonographic study. J Ultrasound Med. 1992;11(10):511-5.
8. Strobelt N, Ghidini A, Cavallone M, Pensabene I, Ceruti P, Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. J Ultrasound Med. 1994;13(5):399-401.
9. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293(6543):359-62.
10. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. Fertil Steril. 1998;70(3):432-9.
11. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. Obstet Gynecol. 1999;94(3):395-8.
12. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. Int J Gynaecol Obstet. 1995;51(2):127-31.
13. Van de Ven WJ. Genetic basis of uterine leiomyoma: involvement of high mobility group protein genes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1998;81(2):289-93.
14. Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. Lancet. 1999;354(9174):216.

15. LevGur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. *Obstet Gynecol.* 1995;86(6):1026-30.
16. Exacoustòs C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1993;82(1):97-101.
17. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):764-9.
18. Davis JL, Ray-Mazumder S, Hobel CJ, Baley K, Sassoon D. Uterine leiomyomas in pregnancy: a prospective study. *Obstet Gynecol.* 1990;75(1):41-4.
19. Salvador E, Bienstock J, Blakemore KJ, Pressman E. Leiomyomata uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):913-5.
20. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* 1998;70(4):687-91.
21. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril.* 2001;75(2):405-10.
22. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25(2):418-29.
23. Metwally M, Farquhar CM, Li TC. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? *Reprod Biomed Online.* 2011;23(1):2-14.
24. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009461.
25. Gianoutsos P, Lavery CR. Uterine fibroid: an unusual cause of recurrent haemorrhagic pleural effusion. *Med J Aust.* 1975;2(15):600-2.
26. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2000;73(2):197-204.
27. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(3):409-15.
28. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, De Giorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Hum Reprod.* 1997;12(8):1768-71.
29. Dijkhuizen FP, Brölmann HA, Potters AE, Bongers MY, Heinz AP. The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):345-9.
30. Levens ED, Wesley R, Premkumar A, Blocker W, Nieman LK. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):537.e1-7.
31. A L, B V. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Clin Evid [Internet].* 2009; 12:[814-38 pp.].
32. Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. Effectiveness of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):319-26.
33. Myers ER, Barber MD, Gustilo-Ashby T, Couchman G, Matchar DB, McCrory DC. Management of uterine leiomyomata: what do we really know? *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):8-17.
34. Ferrari MM, Berlanda N, Mezzopane R, Ragusa G, Cavallo M, Pardi G. Identifying the indications for laparoscopically assisted vaginal hysterectomy: a prospective, randomised comparison with abdominal hysterectomy in patients with symptomatic uterine fibroids. *BJOG.* 2000;107(5):620-5.
35. Sesti F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piccione E. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus vaginal hysterectomy for enlarged uterus. *JSLs.* 2008;12(3):246-51.
36. Daraï E, Soriano D, Kimata P, Laplace C, Lecuru F. Vaginal hysterectomy for enlarged uteri, with or without laparoscopic assistance: randomized study. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 1):712-6.
37. Ribeiro SC, Ribeiro RM, Santos NC, Pinotti JA. A randomized study of total abdominal, vaginal and laparoscopic hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;83(1):37-43.
38. Benassi L, Rossi T, Kaihura CT, Ricci L, Bedocchi L, Galanti B, et al. Abdominal or vaginal

- hysterectomy for enlarged uteri: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1561-5.
39. Silva-Filho AL, Werneck RA, de Magalhães RS, Belo AV, Triginelli SA. Abdominal vs vaginal hysterectomy: a comparative study of the postoperative quality of life and satisfaction. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274(1):21-4.
 40. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-23.
 41. Milad MP, Sankpal RS. Laparoscopic approaches to uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(2):401-11.
 42. Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):14-21.
 43. Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(2):92-7.
 44. Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, Saliani N. Laparoscopy vs minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas: a prospective randomized study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(4):422-6.
 45. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. *Fertil Steril.* 2007;88(4):942-51.
 46. Sesti F, Capobianco F, Capozzolo T, Pietropolli A, Piccione E. Isobaric gasless laparoscopy versus minilaparotomy in uterine myomectomy: a randomized trial. *Surg Endosc.* 2008;22(4):917-23.
 47. Tan J, Sun Y, Zhong B, Dai H, Wang D. A randomized, controlled study comparing minilaparotomy versus isobaric gasless laparoscopic assisted minilaparotomy myomectomy for removal of large uterine myomas: short-term outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145(1):104-8.
 48. Holzer A, Jirecek ST, Illievich UM, Huber J, Wenzl RJ. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth Analg.* 2006;102(5):1480-4.
 49. Yi YX, Zhang W, Guo WR, Zhou Q, Su Y. Meta-analysis: the comparison of clinical results between vaginal and laparoscopic myomectomy. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(6):1275-89.
 50. Stewart EA, Faur AV, Wise LA, Reilly RJ, Harlow BL. Predictors of subsequent surgery for uterine leiomyomata after abdominal myomectomy. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):426-32.
 51. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(11):CD005355.
 52. Arcangeli S, Pasquarette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol.* 1997;89(5 Pt 2):857.
 53. Spies JB, Ascher SA, Roth AR, Kim J, Levy EB, Gomez-Jorge J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2001;98(1):29-34.
 54. Walker WJ, Pelage JP. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG.* 2002;109(11):1262-72.
 55. Burn PR, McCall JM, Chinn RJ, Vashisht A, Smith JR, Healy JC. Uterine fibroleiomyoma: MR imaging appearances before and after embolization of uterine arteries. *Radiology.* 2000;214(3):729-34.
 56. Jha RC, Ascher SM, Imaoka I, Spies JB. Symptomatic fibroleiomyomata: MR imaging of the uterus before and after uterine arterial embolization. *Radiology.* 2000;217(1):228-35.
 57. Watson GM, Walker WJ. Uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic fibroids in 114 women: reduction in size of the fibroids and women's views of the success of the treatment. *BJOG.* 2002;109(2):129-35.
 58. Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S, et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2007;356(4):360-70.
 59. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD005073.
 60. Mara M, Fucikova Z, Maskova J, Kuzel D, Haakova L. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126(2):226-33.
 61. Razavi MK, Hwang G, Jahed A, Modanlou S, Modanloo S, Chen B. Abdominal myomectomy versus uterine fibroid embolization in the treatment of symptomatic uterine leiomyomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(6):1571-5.

62. Spies JB, Cooper JM, Worthington-Kirsch R, Lipman JC, Mills BB, Benenati JF. Outcome of uterine embolization and hysterectomy for leiomyomas: results of a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):22-31.
63. Vashisht A, Studd J, Carey A, Burn P. Fatal septicaemia after fibroid embolisation. *Lancet.* 1999;354(9175):307-8.
64. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de Blok S, Birnie E, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1618-29.
65. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Pain and return to daily activities after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(2):179-87.
66. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Bartholomeus W, de Blok S, Birnie E, Reekers JA, et al. Sexuality and body image after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of uterine fibroids: a randomized comparison. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007;30(5):866-75.
67. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Broekmans FJ, de Jong FH, Themmen AP, Birnie E, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1996-2005.
68. Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy--results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. *Radiology.* 2008;246(3):823-32.
69. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, de Vries C, Holt C, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroid tumors (EMMY trial): periprocedural results and complications. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(3):471-80.
70. Volkers NA, Hehenkamp WJ, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 2 years' outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):519.e1-11.
71. van der Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(2):105.e1-13.
72. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31(1):73-85.
73. Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):873-80.
74. Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(2):395-402.
75. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril.* 2010;94(1):324-30.
76. Toor SS, Jaber A, Blair Macdonald D, McInnes MDF, Schweitzer ME, Rasuli P. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Roentgenology.* 2012;199(5):1153-63.
77. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD005073.
78. Jun F, Yamin L, Xinli X, Zhe L, Min Z, Bo Z, et al. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(5):1407-13.
79. van der Kooij SM, Bipat S, Hehenkamp WJ, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):317.e1-18.
80. Vercellini P, Bocciolone L, Colombo A, Vendola N, Meschia M, Bolis G. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysterectomy for menorrhagia and uterine leiomyomas. *Acta*

- Obstet Gynecol Scand. 1993;72(5):369-73.
81. Jasonni VM, D'Anna R, Mancuso A, Caruso C, Corrado F, Leonardi I. Randomized double-blind study evaluating the efficacy on uterine fibroids shrinkage and on intra-operative blood loss of different length of leuprolide acetate depot treatment before myomectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(10):956-8.
 82. Muneyyirci-Delale O, Richard-Davis G, Morris T, Armstrong J. Goserelin acetate 10.8 mg plus iron versus iron monotherapy prior to surgery in premenopausal women with iron-deficiency anemia due to uterine leiomyomas: results from a Phase III, randomized, multicenter, double-blind, controlled trial. *Clin Ther.* 2007;29(8):1682-91.
 83. Benagiano G, Kivinen ST, Fadini R, Cronjé H, Klintorp S, van der Spuy ZM. Zoladex (goserelin acetate) and the anemic patient: results of a multicenter fibroid study. *Fertil Steril.* 1996;66(2):223-9.
 84. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy: a systematic review. *BJOG.* 2002;109(10):1097-108.
 85. Minaguchi H, Wong JM, Snabes MC. Clinical use of nafarelin in the treatment of leiomyomas. A review of the literature. *J Reprod Med.* 2000;45(6):481-9.
 86. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(2):307-31.
 87. Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summitt RL, Scialli AR. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. *Leuprolide Acetate Study Group. Obstet Gynecol.* 1995;86(1):65-71.
 88. Vercellini P, Trespidi L, Zaina B, Vicentini S, Stellato G, Crosignani PG. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment before abdominal myomectomy: a controlled trial. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1390-5.
 89. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(2):CD000547.
 90. Zullo F, Pellicano M, De Stefano R, Zupi E, Mastrantonio P. A prospective randomized study to evaluate leuprolide acetate treatment before laparoscopic myomectomy: efficacy and ultrasonographic predictors. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(1 Pt 1):108-12.
 91. De Falco M, Staibano S, Mascolo M, Mignogna C, Improda L, Ciociola F, et al. Leiomyoma pseudocapsule after pre-surgical treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists: relationship between clinical features and immunohistochemical changes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(1):44-7.
 92. Chen I, Motan T, Kiddoo D. Gonadotropin-releasing hormone agonist in laparoscopic myomectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(3):303-9.
 93. Coddington CC, Grow DR, Ahmed MS, Toner JP, Cook E, Diamond MP. Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment did not decrease postoperative adhesion formation after abdominal myomectomy in a randomized control trial. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1909-13.
 94. Muzii L, Boni T, Bellati F, Marana R, Ruggiero A, Zullo MA, et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1496-9.
 95. Mavrellos D, Ben-Nagi J, Davies A, Lee C, Salim R, Jurkovic D. The value of pre-operative treatment with GnRH analogues in women with submucous fibroids: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2264-9.
 96. Seracchioli R, Venturoli S, Colombo FM, Bagnoli A, Vianello F, Govoni F, et al. GnRH agonist treatment before total laparoscopic hysterectomy for large uteri. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10(3):316-9.
 97. Lim SS, Sockalingam JK, Tan PC. Goserelin versus leuprolide before hysterectomy for uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101(2):178-83.
 98. Farquhar C, Brown PM, Furness S. Cost effectiveness of pre-operative gonadotrophin releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy. *BJOG.* 2002;109(11):1273-80.
 99. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Wakana K, Aso T. Efficacy of ipriflavone in preventing adverse effects of leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3202-6.
 100. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod.* 1994;9(9):1618-25.

101. Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of a gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril.* 1988;49(3):404-9.
102. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 1998;70(1):111-8.
103. Scialli AR, Jestila KJ. Sustained benefits of leuprolide acetate with or without subsequent medroxyprogesterone acetate in the nonsurgical management of leiomyomata uteri. *Fertil Steril.* 1995;64(2):313-20.
104. Morris EP, Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Efficacy of tibolone as “*add-back therapy*” in conjunction with a gonadotropin-releasing hormone analogue in the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2008;89(2):421-8.
105. Di Lieto A, De Falco M, Mansueto G, De Rosa G, Pollio F, Staibano S. Preoperative administration of GnRH-a plus tibolone to premenopausal women with uterine fibroids: evaluation of the clinical response, the immunohistochemical expression of PDGF, bFGF and VEGF and the vascular pattern. *Steroids.* 2005;70(2):95-102.
106. Palomba S, Morelli M, Noia R, Santagata M, Oliverio A, Sena T, et al. Short-term administration of tibolone plus GnRH analog before laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002;9(2):170-4.
107. Göçmen A, Kara IH, Karaca M. The effects of *add-back therapy* with tibolone on myoma uteri. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002;29(3):222-4.
108. Ueki M, Okamoto Y, Tsurunaga T, Seiki Y, Ueda M S, O u. Endocrinological and histological changes after treatment of uterine leiomyomas with danazol or buserelin. *J Obstet Gynaecol.* 1995;21:1-7.
109. Ke LQ, Yang K, Li J, CM L. Danazol for uterine fibroids 2009.
110. Coutinho EM, Gonçalves MT. Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril.* 1989;51(6):939-46.
111. Walker CL, Burroughs KD, Davis B, Sowell K, Everitt JI, Fuchs-Young R. Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma. *J Soc Gynecol Investig.* 2000;7(4):249-56.
112. Sadan O, Ginath S, Sofer D, Rotmensch S, Debby A, Glezerman M, et al. The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata -- a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(2):183-6.
113. Bristow RE, Montz FJ. Leiomyomatosis peritonealis disseminata and ovarian Brenner tumor associated with tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(4):312-5.
114. Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, Affinito P, Zullo F, Nappi C. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2001;76(1):38-43.
115. Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Nappi C, et al. Raloxifene administration in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist for uterine leiomyomas: effects on bone metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4476-81.
116. Palomba S, Russo T, Orio F, Tauchmanová L, Zupi E, Panici PL, et al. Effectiveness of combined GnRH analogue plus raloxifene administration in the treatment of uterine leiomyomas: a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled clinical trial. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3213-9.
117. Jirecek S, Lee A, Pavo I, Crans G, Eppel W, Wenzl R. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertil Steril.* 2004;81(1):132-6.
118. Palomba S, Orio F, Morelli M, Russo T, Pellicano M, Zupi E, et al. Raloxifene administration in premenopausal women with uterine leiomyomas: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3603-8.
119. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD005287.
120. Baytur YB, Ozbilgin K, Cilaker S, Lacin S, Kurtul O, Oruc S, et al. A comparative study of the effect of raloxifene and gosereline on uterine leiomyoma volume changes and estrogen receptor, progesterone receptor, bcl-2 and p53 expression immunohistochemically in premenopausal

women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;135(1):94-103.

121. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1217-23.
122. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1331-6.
123. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogesterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):513-7.
124. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):243-50.
125. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Pérez Y, Castañeda MC, Hernández AV. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):1029-36.
126. Carbonell Esteve JL, Riveron AM, Cano M, Ortiz AI, Valle A, Texido CS, et al. Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. *International Journal of Women's Health.* 2012;4(1):75-84.
127. Bagaria M, Suneja A, Vaid NB, Guleria K, Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):77-83.
128. Fiscella K, Eisinger SH, Meldrum S, Feng C, Fisher SG, Guzick DS. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1381-7.
129. Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod.* 2009;24(8):1870-9.
130. Eisinger SH, Bonfiglio T, Fiscella K, Meldrum S, Guzick DS. Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12(3):227-33.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

GOSSERRELINA, LEUPRORRELINA, TRIPTORRELINA

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **gosserelelina, leuprorrelina e triptorrelina** indicados para o tratamento do **leiomioma de útero**.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- diminuição da dor; e
- redução dos nódulos endometrióticos.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos do uso do medicamento:

- contraindicado para gestantes ou para mulheres planejando engravidar durante o tratamento;
- contraindicado para mulheres amamentando;
- **efeitos adversos da gosserelelina:** freqüentes: calorões, distúrbios menstruais; menos freqüentes: visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite; raros: angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitas;
- **efeitos adversos da leuprorrelina:** freqüentes: calorões, diarreia, distúrbios menstruais; menos freqüentes: arritmias cardíacas, palpitações; raros: boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldades para dormir, delírios, dor no corpo, perda de cabelo e distúrbios oftalmológicos;
- **efeitos adversos da triptorrelina:** freqüentes: calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dores de cabeça; menos freqüentes: dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia; raros: tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

() Sim () Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () gosserelelina
() leuprorrelina
() triptorrelina

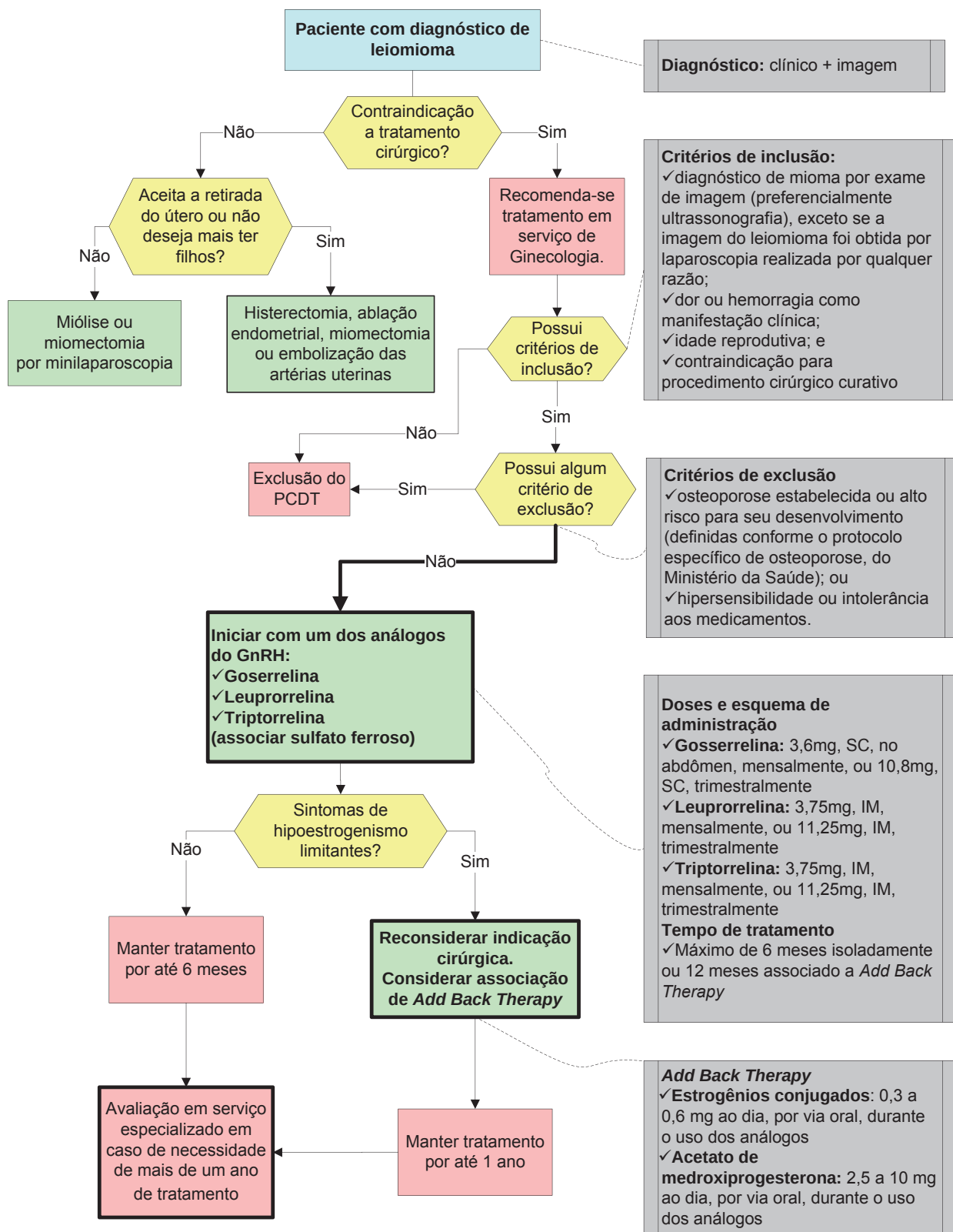


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

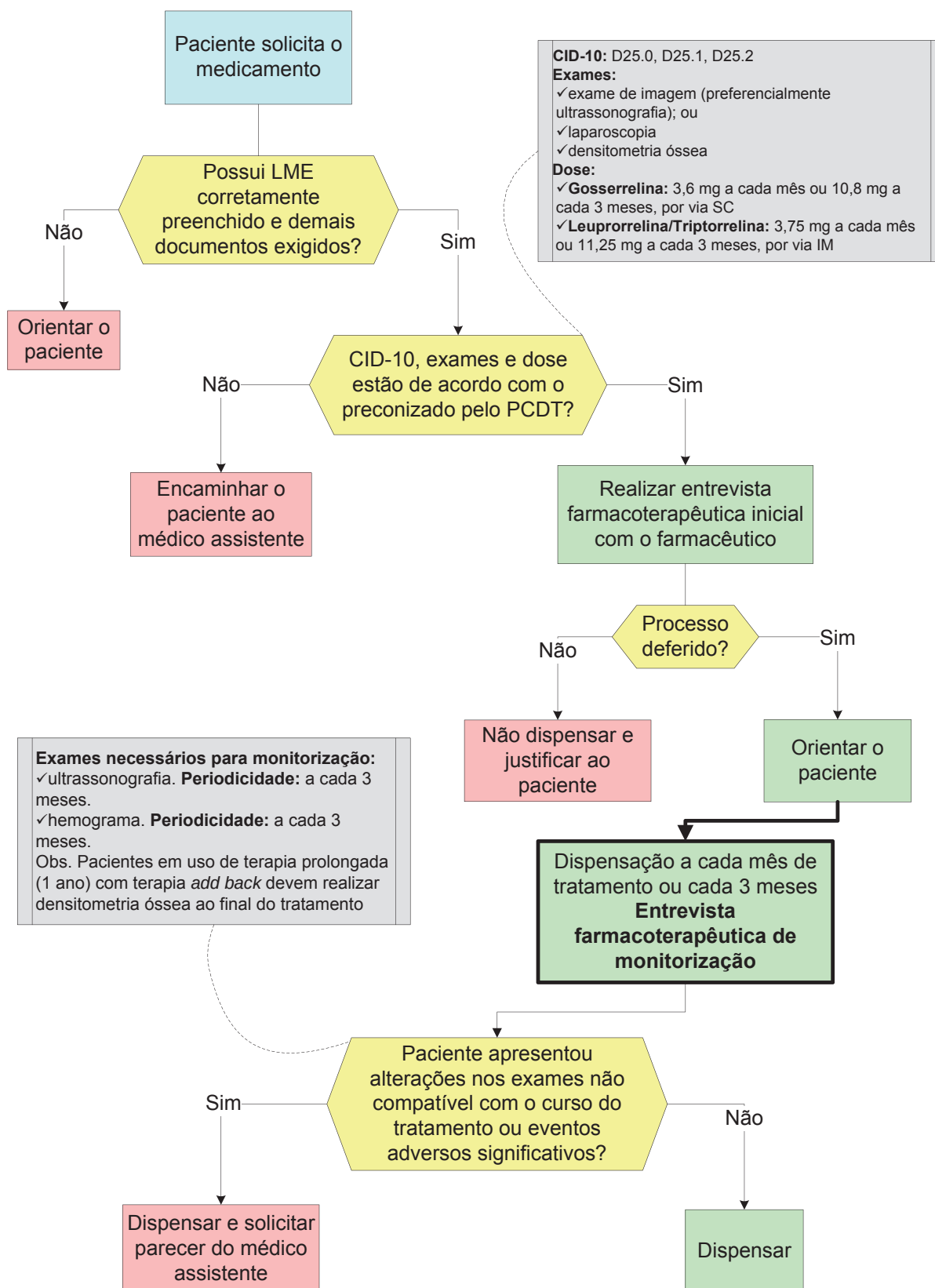
Observação: Este Termo é obrigatório para solicitação do medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada na farmácia e a outra entregue à usuária ou seu responsável legal.

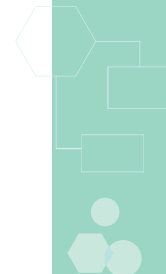
Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO LEIOMIOMA DE ÚTERO

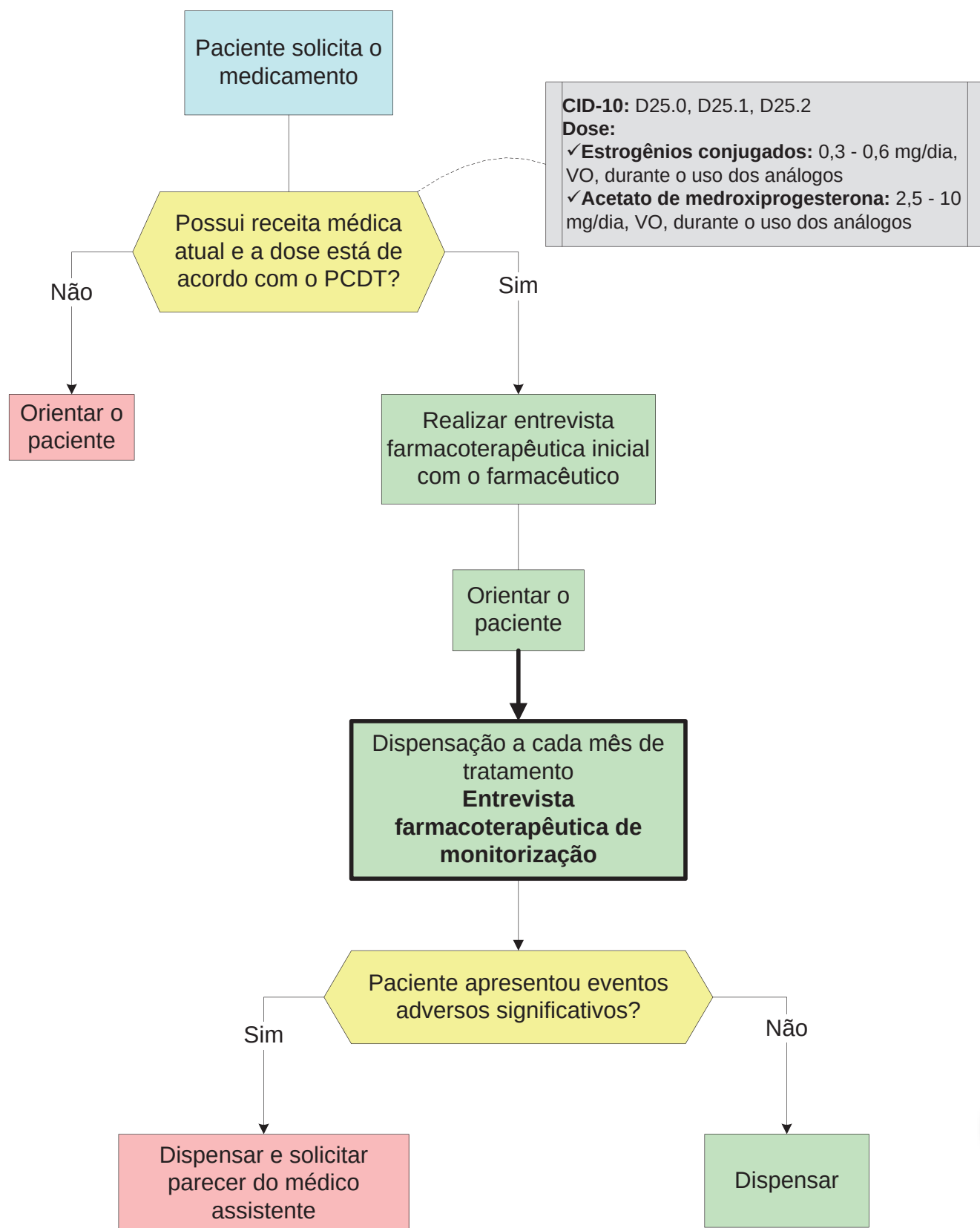


FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE GOSSERRELINA, LEUPRORRELINA E TRIPTORRELINA LEIOMIOMA DE ÚTERO





**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ESTROGÊNIOS CONJUGADOS E
ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA
LEIOMIOMA DE ÚTERO**



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

LEIOMIOMA DE ÚTERO

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a localização do leiomioma?

- ☐ Intramural
- ☐ Submucoso
- ☐ Subseroso
- ☐ Cervical

2.2 Tem filhos?

- ☐ não
- ☐ sim → Quantos? _____

2.3 Em relação ao uso de anticoncepcional oral:

Faz uso?

- ☐ não
- ☐ sim → Desde que idade? Por quanto tempo? _____

Já fez uso em algum momento?

- ☐ não
- ☐ sim → Por quanto tempo? _____

2.4 Em relação ao tabagismo:

É fumante?

- ☐ não
- ☐ sim → Por quanto tempo? _____

Já fumou?

- ☐ não
- ☐ sim → Por quanto tempo? _____

2.5 Como é o hábito alimentar?

☐ Consumo de grandes quantidades de carnes vermelhas☐ Consumo de vegetais verdes

2.6 É obesa?

☐ não☐ sim

2.7 Qual a cor ou raça?

☐ Branca☐ Preta☐ Amarela☐ Parda☐ Indígena

2.8 Tem história familiar de leiomoma?

☐ não☐ sim → Qual o grau de parentesco? _____

2.9 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.10 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não☐ sim → Quais? _____2.11 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.12 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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

Exames	Inicial	3ª mês	6ª mês	9ª mês	12ª mês
Data prevista					
Data					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Neutrófilos					

3.1 Apresentou alterações significativas nos exames laboratoriais?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

3.2 Foi realizada ultrassonografia (a cada 3 meses)?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Dispensar

Para estrogênios conjugados ou acetato de medroxiprogesterona:

3.3 Foi realizada densitometria óssea ao final do tratamento?

não → Orientar a realização

sim

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → passar para pergunta 3.5

3.5 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**LEIOMIOMA DE ÚTERO**
☐ **GOSSERRELINA** ☐ **LEUPRORRELINA** ☐ **TRIPTORRELINA**
☐ **ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA** ☐ **ESTROGÊNIOS CONJUGADOS**

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença que consiste na presença de tumores benignos no útero.
- Normalmente não há sintomas, entretanto algumas mulheres apresentam tempo prolongado da menstruação e com um maior volume de sangramento, além de dor e até impossibilidade de engravidar.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos melhoram a dor e diminuem os sangramentos, além de proporcionarem às mulheres a chance de engravidar.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.
- **Estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona:** guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- **Gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina:** guarde os medicamentos em locais com temperatura inferior a 25°C.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **Gosserrelina:** deverá ser administrado por injeção subcutânea.
- **Leuprorrelina e triptorrelina:** deverão ser administrado por injeção intramuscular.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento que você está recebendo com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não prepare ou aplique o medicamento até que esteja bem treinado.
- Procure orientação com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.
- **Estrogênios conjugados e acetato de medroxiprogesterona:** tome o comprimido/drágea sem mastigar, com água, antes ou após as refeições.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor ou inchaço no local de aplicação da injeção, ondas de calor, dores nos ossos, alergias na pele, dor de cabeça, náuseas, vômitos, perda de cabelo, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.



6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- **Gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina:** esses medicamentos podem ser usados 1 vez por mês ou a cada 3 meses. Portanto, verifique a apresentação recebida para não correr o risco de aplicar em intervalos diferentes do recomendado. Em caso de dúvidas, procure orientação com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).
- **Gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina:** esses medicamentos são contraindicados para gestantes ou para mulheres planejando engravidar e para mulheres amamentando.

8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário suspendê-lo.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

Portaria SAS/MS nº 1.306, de 22 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed até 05 de agosto de 2010, sem limites de língua.

Na base Medline/Pubmed, a busca foi realizada com os unitermos “Osteogenesis Imperfecta”[Mesh] AND “therapy”[Subheading], limitada a ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, o que resultou em 18 artigos. Nove preencheram o delineamento acima definido. O décimo artigo utilizado foi uma revisão sistemática, também encontrada na base da Biblioteca Cochrane. Os demais avaliavam questões ortopédicas ou não apresentavam delineamento adequado (ensaios não controlados, abertos ou com análise retrospectiva).

No Embase, a busca foi realizada com os unitermos ‘Osteogenesis imperfecta/exp’ AND ‘Therapy/exp’, limitada a estudos em humanos, sob os tópicos [cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim), o que resultou em 28 artigos. Seis preencheram delineamento adequado, sendo que 5 deles também foram encontrados nas outras bases de busca citadas. Os artigos excluídos avaliavam questões ortopédicas, terapias experimentais com células-tronco, desfechos qualitativos ou não apresentavam delineamento adequado.

Na base Cochrane, a busca foi realizada com a expressão Osteogenesis Imperfecta localizada em uma revisão sistemática, sendo incluída neste Protocolo.

Também foram acrescentados outros artigos não indexados de interesse e consultados o UpToDate versão 18.2 (www.uptodateonline.com) e livros-textos especializados.

Em 20/07/2013 foi feita atualização de busca a partir de 01/08/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “Osteogenesis Imperfecta”[Mesh] e “Therapeutics” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial” a busca resultou em 2 artigos. Todos os resumos foram avaliados: um avaliou o alendronato e foi incluído no presente Protocolo e outro avaliou o uso de somatotropina, medicamento não registrado no Brasil para uso em osteogênese imperfeita.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos “Osteogenesis imperfecta” e “therapy” utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed. Das 7 publicações encontradas, 2 foram excluídas por não avaliarem osteogênese imperfeita, 1 por ser um estudo de revisão e 1 por não avaliar nenhuma terapia. Foram analisados, então, 3 artigos. 2 dos quais foram os mesmos encontrados na pesquisa do Pubmed. O terceiro artigo encontrado avalia o uso do ácido zoledrônico, medicamento que não possui registro no Brasil para uso em osteogênese imperfeita.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 1 artigo, que foi avaliado na íntegra e incluído na presente versão do Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A definição clássica de osteogênese imperfeita (OI) é ser doença caracterizada por fragilidade óssea causada por defeito qualitativo ou quantitativo do colágeno tipo 1, sintetizado por osteoblastos.(1,2) A incidência estimada de OI nos Estados Unidos da América é de 1 caso para cada 20.000 a 25.000 nascidos vivos (2),

Consultores: Regina Helena Elnecave, Cristiane Kopacek, Andry Fiterman Costa, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Heber Dobis Bernarde, Roberto Eduardo Schneiders e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

mas no Brasil esta informação não é conhecida. OI corresponde a um grupo de alterações hereditárias, na sua maioria, autossômicas dominantes, causadas por inúmeras mutações em um dos dois genes que codificam as cadeias alfa - COL1A1 e COL1A2 do colágeno tipo 1. (1,2) Em cerca de 80%-90% de seus portadores, mutações em um destes genes podem ser identificadas. (3)

A presença de proteína estrutural anormal determina a fragilidade óssea. Nesta doença, há fraturas aos mínimos traumas e deformidades ósseas. A gravidade dos achados é bastante variável, desde formas letais de fraturas intrauterinas até fraturas que só ocorrerão na adolescência e na vida adulta. (1,2) Alguns pacientes têm comprometimento da estatura, bem como dentinogênese imperfeita, escleras azuis e frouxidão ligamentar, pois o colágeno tipo 1 também está presente nos dentes, na pele, nos tendões e na esclera. De acordo com a apresentação clínica, foi proposta por Silience e colaboradores, em 1979, a classificação dos tipos I a IV (4), até hoje a mais aceita. Recentemente foram incluídos os tipos V, VI, VII e VIII (Quadro 1)(2,5) e, embora neles o defeito não esteja no gene do colágeno, também se caracterizam por fragilidade óssea.

Quadro 1 - Classificação da Osteogênese Imperfeita

TIPO	EXPRESSÃO CLÍNICA	ASPECTOS CLÍNICOS TÍPICOS
I	Leve	Altura normal ou baixa estatura leve, esclera azulada, sem alterações dentárias.
II	Letal	Múltiplas e graves fraturas em costelas e ossos longos ao nascer, deformidades graves. Ossos achatados e hipodensos, esclera escura.
III	Grave	Baixa estatura acentuada, face triangular, escoliose grave, esclera acinzentada, DI.
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada, esclera branca ou acinzentada, DI.
V	Moderada	Baixa estatura leve a moderada, esclera normal, sem DI, deslocamento da cabeça do rádio, membrana interóssea mineralizada, calo ósseo hiperplásico.
VI	Moderada a grave	Baixa estatura moderada, escoliose, esclera normal, sem DI, excesso de osteoide e lamelas ósseas como escamas de peixe.
VII	Moderada	Baixa estatura leve, úmeros e fêmures curtos, coxa vara, esclera e dentes normais.
VIII	Grave/Letal	Baixa estatura grave, fragilidade óssea extrema, muito semelhante aos tipos II e III, mas com causa genética diversa.

DI: dentinogênese imperfeita

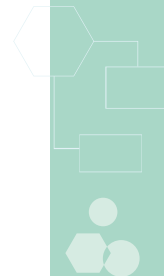
3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- Q78.0 Osteogênese imperfeita

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de OI deve ser considerado em qualquer criança com fraturas de repetição aos mínimos traumas. (1,2,6) História familiar, exame clínico e achados radiológicos são importantes para a confirmação diagnóstica.

Outras doenças com fragilidades ósseas, hereditárias ou não, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da OI, especialmente osteoporose idiopática juvenil. (6) A doença causa dor lombar e nas extremidades, deformidades pelas fraturas de coluna, acomete crianças maiores, em média as com mais de 7 anos, e tende a melhorar após a puberdade. Outra situação de difícil diferenciação das formas leves de OI pode ser a ocorrência de maus-tratos, razão pela qual uma criteriosa avaliação clínica, radiológica e social é fundamental. (2)



4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico de OI é predominantemente clínico e baseia-se nos sinais e aspectos clínicos descritos na Tabela 1. Baixa estatura, escoliose, deformidade basilar do crânio, esclera azul, éfrit auditivo, dentes opalescentes ou de rápido desgaste (dentinogênese imperfeita) e aumento da frouxidão ligamentar também sugerem o diagnóstico(6).

4.2 EXAMES DE IMAGEM

São auxiliares no diagnóstico:

- radiografia simples dos ossos longos nas incidências anteroposteriores (AP) e perfil para evidenciar fraturas, calos ósseos ou deformidades;
- radiografia panorâmica da coluna em AP e perfil para evidenciar fraturas, calos ósseos ou deformidades (escoliose);
- radiografia simples do crânio em perfil para demonstrar a presença de ossos wormianos.

4.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A avaliação do metabolismo do cálcio (dosagens de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH-paratohormônio) é útil para afastar hipocalcemia ou hiperparatireoidismo pré-existent.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de OI que preencherem os seguintes critérios para a respectiva terapia medicamentosa.

Alendronato

Para os pacientes com mais de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV;
- mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica; e
- exames do metabolismo do cálcio (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH).

Pamidronato

Para a indicação de pamidronato em pacientes com menos de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- portadores de fenótipos moderados a graves, tipos III ou IV(2), ou de fenótipo tipo I com dor crônica;
- mais de 3 fraturas/ano, sem trauma significativo nos últimos 2 anos, fraturas de vértebras ou com deformidades dos membros com necessidade cirúrgica(2); e
- radiografia simples de crânio, coluna e ossos longos, evidenciando fraturas ou escoliose ou ossos wormianos.

Nos pacientes com mais de 18 anos, os critérios são os seguintes:

- diagnóstico de formas moderadas a graves, tipos III ou IV;
- mais de 3 fraturas/ano, fraturas de vértebras ou deformidade óssea, com comprovação radiológica;
- exames do metabolismo do cálcio (cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH); e
- laudo médico ou exames demonstrando intolerância ao bisfosfonado oral (dispepsia, refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato) ou impossibilidade de manter ortostatismo após uso do medicamento.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento indivíduos portadores de outras doenças ósseas ou com lesões caudadas por maus-tratos; pacientes com formas leves da doença, que não preencham os critérios anteriores (tanto crianças quanto adultos); e pacientes com hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos preconizados neste Protocolo.



7 TRATAMENTO

7.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Tratamento ortopédico e fisioterapia são parte importante do cuidado destes pacientes. Os objetivos do tratamento para pacientes com OI são redução do número de fraturas, prevenção de deformidades de membros e escoliose, diminuição da dor crônica e melhora da mobilidade e da capacidade funcional(2). Por isso, o tratamento deve ser realizado principalmente em centros de atendimento ortopédico e fisioterápico especializados.

7.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O uso dos bisfosfonados baseou-se na experiência desta classe de medicamentos em adultos com osteoporose para diminuição do risco de fraturas associado. O pamidronato, de uso intravenoso (IV), foi o fármaco pioneiro e ainda é o mais utilizado em pacientes pediátricos, uma vez que as crianças menores têm dificuldade de deglutir as formas orais, frequentemente associadas a refluxo gastroesofágico, esofagite e dispepsia. Pamidronato é um fármaco pertencente ao grupo dos bisfosfonados de segunda geração, com estrutura química básica dos pirofosfatos, único inibidor natural da reabsorção óssea. Seu uso, sob diferentes regimes de administração, fundamentou-se em estudos não controlados em formas moderadas a graves da OI(2,7-12). Os escassos ensaios clínicos randomizados(13,14) têm demonstrado benefício do pamidronato em aumentar a densidade mineral óssea (DMO), nem sempre associada à redução do número de fraturas(7,15-18).

Os estudos que compararam pamidronato intravenoso (IV) a alendronato por via oral (VO) não demonstraram superioridade de um fármaco em relação ao outro. Houve apenas uma tendência, não significativa, de diminuição das fraturas em ambos os grupos(15,16). Estes estudos avaliaram o uso de alendronato em crianças já a partir de 3 anos, com baixa incidência de efeitos adversos. Entretanto, foram realizados com pequeno número de pacientes (apenas 6 em cada grupo) e parecem ser publicações complementares. Estudo mais recente, de 2011, avaliou crianças entre 4 e 19 anos em ensaio clínico randomizado comparando alendronato (n = 109) a placebo (n = 30). Demonstrou melhora da densitometria óssea e dos marcadores de resorção óssea, embora não tenha demonstrado benefício em fraturas, no seguimento de 2 anos do estudo(19). Outro estudo, em adultos, também falhou em demonstrar diminuição da taxa de fraturas, e o grupo do alendronato apresentou mais efeitos adversos leves do trato gastrointestinal superior em relação ao grupo placebo(17). O único achado positivo neste último estudo foi o aumento da DMO, também evidenciado em trabalhos anteriores.

Outros bisfosfonados de segunda e terceira gerações também têm sido avaliados no tratamento da OI. O risedronato, bisfosfonado VO de terceira geração, em estudo randomizado, controlado com placebo(18), falhou em demonstrar melhora da taxa de fraturas e de dor óssea, com algum ganho de DMO em pacientes com forma leve da doença. O olpandronato, também um bisfosfonado oral, em um único estudo(20) apenas e com pequeno número de pacientes, registrou menor índice de fraturas e melhora da DMO em relação ao grupo placebo, mas falhou em demonstrar melhora funcional. Todavia, nesse estudo, havia um número expressivo de pacientes com formas leves e os grupos eram heterogêneos, dificultando sua validade externa. O neridronato, uma forma IV de bisfosfonado, igualmente num estudo único(21), com delineamento não cego, evidenciou melhora da DMO e diminuição das fraturas totais ao final de 1 ano contra placebo, mas não houve diferença entre os grupos para fraturas vertebrais. Inexistem estudos que indiquem superioridade destes últimos dois fármacos em relação a outros bisfosfonados.

Embora na grande maioria dos trabalhos analisados houvesse melhora da DMO com os bisfosfonados, mais pesquisas são necessárias para avaliar se tal resultado se traduz em diminuição do número de fraturas e em melhora da dor óssea, do crescimento e da qualidade de vida do paciente, sendo estes os reais objetivos do tratamento(2,7,22). Além disto, algumas questões ainda deverão ser esclarecidas sobre a terapêutica com bisfosfonados, como o tempo de tratamento e seus efeitos sobre o osso a longo prazo(2,7,22), razão pela qual a indicação deve ficar restrita às formas mais graves descritas nos critérios de inclusão deste Protocolo(23).

7.3 FÁRMACOS

- Alendronato: comprimidos de 10 e 70 mg
- Pamidronato: frasco-ampola de 30, 60 e 90 mg
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimido de 500 mg + 400 UI ou comprimido de 500 mg + 200 UI

O uso de pamidronato é compatível com o procedimento 03.03.04.002-5 Internação para o tratamento medicamentoso da *osteogenesis imperfecta* ou administrado em hospital-dia.

7.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Alendronato

Recomenda-se avaliar a necessidade de jejum e ortostatismo por 30 minutos. A dose recomendada é de 70 mg/dose única/semana em pacientes adultos(7).

Pamidronato

As infusões intravenosas devem ser feitas em ciclos de 3 dias com intervalos de 2-4 meses, conforme a faixa etária. As doses e os intervalos de administração constam da Quadro 2. Para diminuir os efeitos de fase aguda na primeira administração (primeiro ciclo), a dose deve ser a metade do recomendado(2, 12).

Quadro 2 - Esquema de Administração do Pamidronato

Idade (anos)	Doses	Frequência
Abaixo de 2	0,5 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 2 meses
2-3	0,75 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 3 meses
Acima de 3	1,0 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 4 meses

A dose máxima do pamidronato é de 60 mg/dia, a concentração máxima recomendada é de 0,1 mg/mL, e deve ser infundido por 3 a 4 horas. A diluição do pamidronato deve ser feita em solução salina de acordo com a Quadro 3.

Quadro 3 - Diluição Salina de Pamidronato

Pamidronato (mg)	Soro (mL)	mL/h
0-5	50	15
5,1 - 10	100	30
10,1 - 17	170	50
17,1 - 30	300	80
30,1 - 60	600	150

Carbonato de Cálcio

Durante o uso do pamidronato, recomendam-se dieta rica em cálcio (leite e derivados, vegetais verdes escuros, alimentos preparados com soja, suco de laranja), administração de 1.000 mg de carbonato de cálcio 2 vezes ao dia (800 mg de cálcio elementar) e 400 a 800 UI de colecalciferol (vitamina D).

7.5 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Recomenda-se que os pacientes sejam tratados por 2 anos após o período em que não apresentarem mais fraturas.

7.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Redução do número de fraturas;
- Redução da dor crônica;
- Redução global do nível de incapacidade física;
- Melhora do crescimento e da mobilidade.

8 MONITORIZAÇÃO

A periodicidade da monitorização clínica deve ser feita de acordo com a faixa etária:

- Crianças até 2 anos de idade: a cada 2 meses.

- Crianças de 2-3 anos: a cada 3 meses.
- Crianças com mais de 3 anos: a cada 4 meses.
- Adultos: a cada 6 meses.

Os resultados obtidos com o tratamento serão analisados pelos seguintes parâmetros:

- número de fraturas e dor óssea, registrados pelo paciente ou familiar no período e informado à equipe assistente; e
- exames radiológicos para confirmação de novas fraturas e deformidades ósseas realizados a critério clínico.

Em pacientes com mais de 18 anos também devem ser avaliados os parâmetros bioquímicos (cálcio, fósforo e fosfatase alcalina), preferencialmente a cada ciclo de pamidronato ou a cada 4-6 meses, quando administrado alendronato.

Os efeitos adversos do tratamento incluem síndrome influenza-like (febre, mialgia, mal-estar, rash cutâneo e vômitos) geralmente após a primeira infusão, uveíte e insuficiência respiratória em pacientes com menos de 2 anos(2,24). Outros efeitos adversos relatados são hipocalcemia e leucopenia moderadas, aumento transitório da dor óssea e diminuição transitória da mineralização óssea. Os efeitos em longo prazo são desconhecidos e sugere-se que o uso em excesso possa prejudicar o reparo de microdanos ósseos e de fraturas(2).

Pacientes sem indicação de tratamento medicamentoso devem ser monitorizados clinicamente, ao menos anualmente.

9 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após o término do tratamento, os pacientes devem ser acompanhados com monitorização clínica ao menos anualmente. Pacientes que voltarem a apresentar fraturas ou dor óssea devem ser reavaliados clínica e radiologicamente e, se preencherem novamente os critérios, devem retornar ao tratamento.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

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

Pacientes com diagnóstico de OI, devem ser atendidos em serviços especializados com capacidade de atendimento médico, inclusive ortopédico e fisioterápico. Tais serviços serão responsáveis pela indicação do tratamento, inclusive com bisfosfonado oral (alendronato). Os ciclos de pamidronato requerem internação hospitalar por 3 dias e acompanhamento médico.

A regulação do SUS deve organizar os fluxos de internações e acompanhamentos ambulatoriais.

11 INFORMAÇÕES AO PACIENTE

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

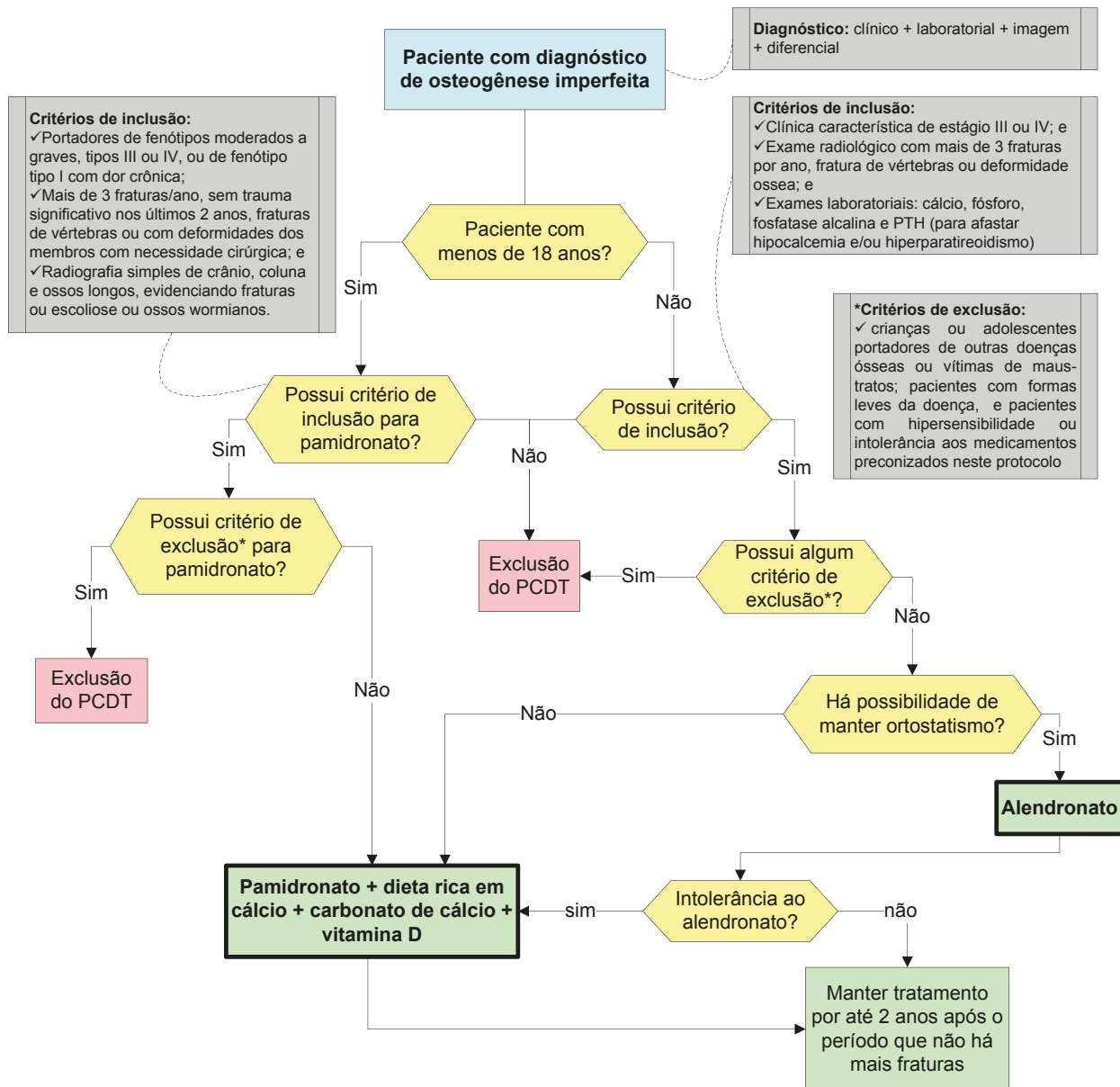
12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M.P W. Osteogenesis Imperfecta. In: Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 1999. p. 386-89.
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet. 2004;363(9418):1377-85.
3. Byers PH, Wallis GA, Willing MC. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. J Med Genet. 1991;28(7):433-42.
4. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.
5. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, et al. Prollyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. Nat Genet. 2007;39(3):359-65.
6. Heath DA, NJ S. Disorders of calcium and bone metabolism. Clinical pediatric endocrinology. 2001:390-410.

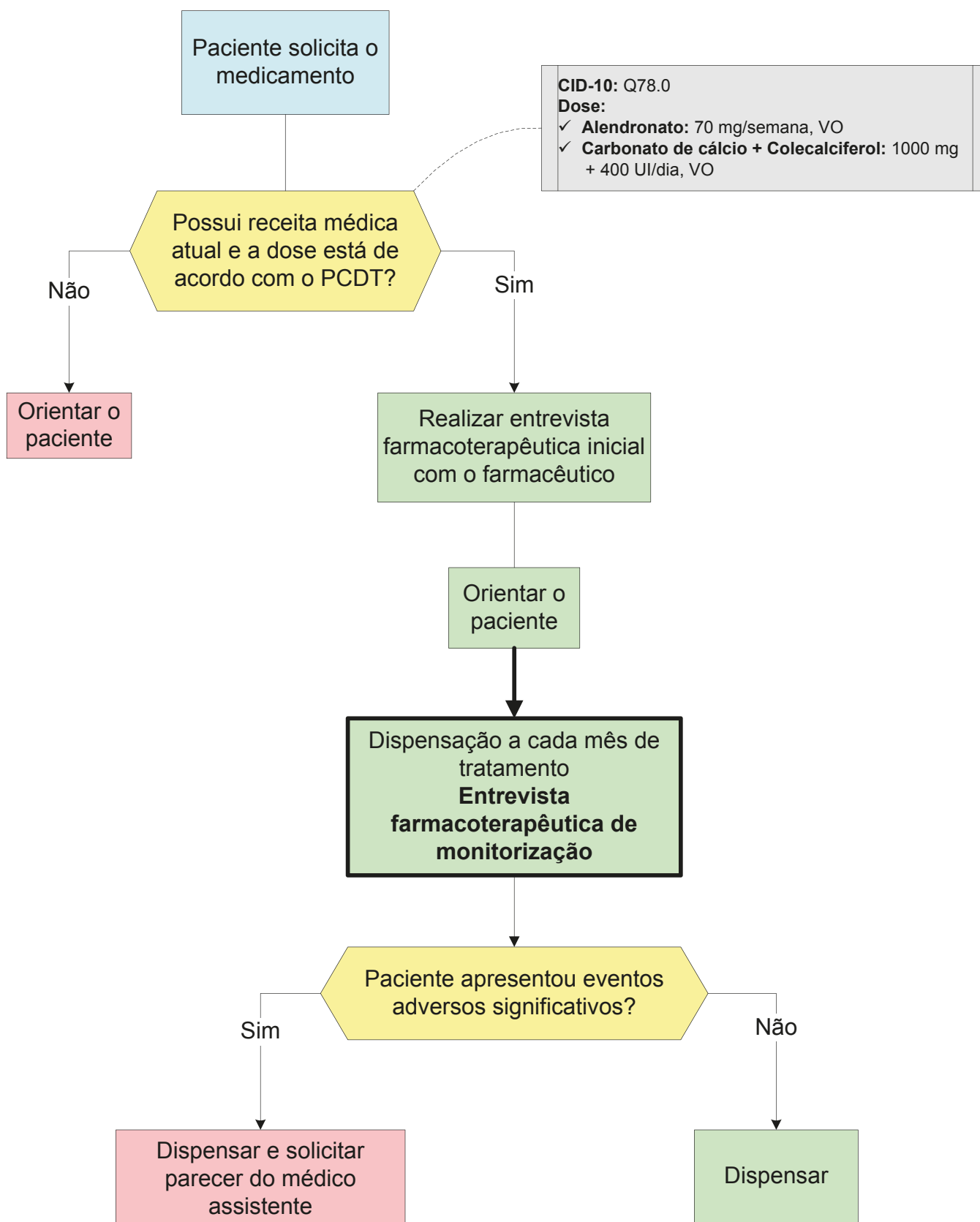
7. Phillipi Carrie A, Remington Tracey, D SR. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Library. (7).
8. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1235-43.
9. Lindsay R. Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest*. 2002;110(9):1239-41.
10. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med*. 1998;339(14):947-52.
11. Rauch F, Plotkin H, Travers R, Zeitlin L, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV: effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(3):986-92.
12. Andiran N, Alikasifoglu A, Gonc N, Ozon A, Kandemir N, Yordam N. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta: results of treatment and follow-up after discontinuation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21(1):63-72.
13. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res*. 2005;20(6):977-86.
14. Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child*. 2008;93(5):398-400.
15. Dimeglio LA, Ford L, McClintock C, Peacock M. A comparison of oral and intravenous bisphosphonate therapy for children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(1):43-53.
16. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):132-40.
17. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, et al. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(2):300-6.
18. Rauch F, Munns CF, Land C, Cheung M, Glorieux FH. Risedronate in the treatment of mild pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2009;24(7):1282-9.
19. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):355-64.
20. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2004;363(9419):1427-31.
21. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res*. 2005;20(5):758-63.
22. Castillo H, Samson-Fang L, Panel AAfCPaDMTOCR. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDm systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2009;51(1):17-29.
23. Alharbi M., Pinto G., Gaubicher S., Polak M., Finidori G., Le Merrer M., Souberbielle J.C., Guillou F., Polak M. Pamidronate treatment of children with moderate-to-severe osteogenesis imperfecta: A note of caution. *Hormone Research* 2009; 71(1): 38-44.
24. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone*. 2004;35(1):231-4.



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO OSTEOGÊNESE IMPERFEITA



Classificação da Osteogênese imperfeita		
Tipo	Expressão Clínica	Aspectos Clínicos Típicos
I	Leve	Altura normal ou baixa estatura leve, esclera azulada, sem alterações dentárias
II	Letal	Múltiplas e graves fraturas em costelas e ossos longos ao nascer, deformidades graves, ossos achatados e hipodensos, esclera escura
III	Grave	Baixa estatura acentuada, face triangular, escoliose grave, esclera acinzentada, dentinogênese imperfeita
IV	Moderada	Baixa estatura moderada, escoliose leve a moderada, esclera branca ou cinza, dentinogênese imperfeita
V	Moderada	Baixa estatura leve a moderada, esclera normal, sem dentinogênese imperfeita, deslocamento da cabeça do rádio, membrana interóssea mineralizada, calo ósseo hiperplásico
VI	Moderada a grave	Baixa estatura moderada, escoliose, esclera normal, sem dentinogênese imperfeita, excesso de osteóide e lamelas ósseas como escamas de peixe
VII	Moderada	Baixa estatura leve, úmeros e fêmures curtos, coxa vara, esclera e dentes normais
VIII	Grave/Letal	Baixa estatura grave, fragilidade ossea extrema, muito semelhante aos tipos II e III, mas com causa genética diversa.

**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ALENDRONATO E CARBONATO DE CÁLCIO + COLECALCIFEROL
OSTEOGÊNESE IMPERFEITA**

FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o tipo de osteogênese imperfeita? ☐ I ☐ III ☐ IV ☐ V ☐ VI ☐ VII ☐ VIII

2.2 Possui condições de manter ortostatismo por pelo menos 30 minutos após uso do medicamento?

☐ não → Encaminhar ao médico assistente para avaliar o uso de pamidronato

☐ sim

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

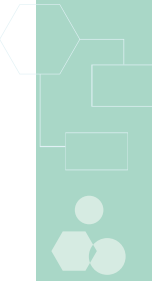
2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

☐ não



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames laboratoriais*

	Inicial	4° mês	8° mês	12° mês
Data prevista				
Data				
Cálcio				
Fósforo				
Fosfatase alcalina				

* monitorização preconizada para pacientes com mais de 18 anos.

3.1 Houve alterações significativas dos valores dos exames laboratoriais?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

☐ ALENDRONATO ☐ CARBONATO DE CÁLCIO + COLECALCIFEROL

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO
QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É uma doença de origem genética rara, na qual os ossos ficam mais frágeis e freqüentemente se quebram. Pode também ocorrer deformidades nos ossos, diminuição do crescimento, problemas nos dentes. Os sintomas variam conforme o tipo da doença.

2 MEDICAMENTO

- Os medicamentos não curam a doença, porém diminuem o número de fraturas, as dores, melhoram a capacidade física e melhora do crescimento.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

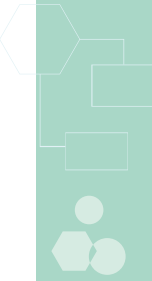
- **Alendronato:** tome o comprimido com um copo cheio de água, em jejum, sem mastigar ou triturar. Após a tomada do comprimido fique pelo menos 30 minutos sem se deitar.
- **Carbonato de cálcio + colecalciferol:** tome o comprimido com água, sem mastigar ou triturar, de preferência durante as refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita e nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como dor abdominal, inchaço na barriga, náuseas, azia, úlceras no esôfago, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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



7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

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 DO SUS.



PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

Portaria SAS/MS nº 1.316, de 22 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane, na data de 31 de julho de 2010. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas envolvendo o tratamento medicamentoso da púrpura trombocitopênica idiopática. Na ausência destes, foram utilizados estudos não controlados e séries de casos.

No Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic”[Mesh] AND (“humans”[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])), tendo sido localizados 74 estudos, sendo 24 de interesse para a elaboração deste Protocolo.

No Embase, foi utilizada a estratégia ‘idiopathic thrombocytopenic purpura’/exp AND ‘drug therapy’/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim. Todos os 94 estudos encontrados foram analisados. Não foram localizados novos trabalhos em relação aos já identificados na busca na base de dados do PubMed.

Na biblioteca Cochrane, a partir da expressão “idiopathic thrombocytopenic purpura”, havia uma revisão sistemática, utilizada para elaboração deste Protocolo.

Foi consultado ainda o UpToDate, versão 18.2, no site <http://www.uptodateonline.com>, na busca de outros estudos relevantes que pudessem não ter sido localizados nas estratégias anteriores. Por meio da bibliografia desta base de dados, identificaram-se outros 18 estudos que foram julgados relevantes para a elaboração do presente Protocolo, principalmente no que tange a aspectos relacionados a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e prognóstico da doença.

Em 07/08/2013 foi feita atualização da busca a partir de 31/07/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic” e “Therapeutics” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial” a busca resultou em 11 artigos. Todos os resumos foram avaliados: 1 estudo não avaliou tratamento, 2 estudos não apresentaram grupo de comparação, não sendo incluídos no presente Protocolo. Também foram excluídas 3 publicações que avaliaram rituximabe, medicamento que não apresenta registro no Brasil para uso em PTI.

Na base de dados Embase foram utilizados os termos ‘idiopathic thrombocytopenic purpura’/exp e ‘drug therapy’/exp e utilizando as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed. Das 2 publicações encontradas, nenhuma era artigo original, mas artigos de revisão, não sendo incluídas no presente Protocolo.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 5 artigos a serem avaliados na íntegra e que foram incluídos na presente versão do Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imunonológica, autoimune ou isoimune, é uma doença adquirida e geralmente benigna, de causa desconhecida, que se caracteriza por trombocitopenia (baixas contagens de plaquetas). Pode ser classificada, de acordo

Consultores: Guilherme Geib, Jane Mattei, Gustavo Adolpho Moreira Faulhalber, Andry Fiterman Costa, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

com a faixa etária acometida, como infantil ou adulta e, quanto ao tempo de evolução, como aguda ou crônica.

A PTI é uma das causas mais comuns de plaquetopenia em crianças, com uma incidência anual em torno de 3-8 casos por 100.000 crianças, com maior número de casos entre os 2-5 anos de idade e com leve predomínio no sexo masculino(1). Dados de estudos epidemiológicos internacionais em adultos fornecem uma estimativa de incidência de 1,6-2,7 casos por 100.000 pessoas/ano e uma prevalência de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas, com predominância no sexo feminino(2). Não há dados oficiais a respeito de sua incidência e prevalência na população brasileira.

Apesar da etiologia desconhecida, reconhecem-se autoanticorpos, geralmente da classe IgG, direcionados a antígenos da membrana plaquetária. Uma vez que a plaqueta apresenta um anticorpo aderido à sua membrana, é reconhecida por macrófagos localizados no baço e em outras áreas de tecido reticuloendotelial, onde são destruídas, levando a um menor tempo de vida médio plaquetário e, conseqüentemente, a menores contagens de plaquetas circulantes(3).

Entre crianças e adolescentes, a apresentação clínica típica é a ocorrência de sangramentos em pacientes previamente saudáveis. Frequentemente, há história de processo infeccioso viral nas semanas anteriores ao início do quadro. Os sangramentos incluem petéquias, equimoses, sangramento mucoso (gengival, nasal, do trato urinário e digestivo) e dependem das contagens de plaquetas, sendo mais comuns e clinicamente significativos quando estão abaixo de 20.000/mm³, mas, sobretudo abaixo de 10.000/mm³. Sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal, é raro em crianças, ocorrendo em cerca de 0,1% dos casos com plaquetas abaixo de 20.000/mm³(4). A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas (acima de 150.000/mm³) em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico(5). A terapia medicamentosa é direcionada para controle precoce dos sintomas e redução do risco de sangramentos graves, não afetando o prognóstico a longo prazo.

Na população adulta, ao contrário, as remissões espontâneas são infrequentes, ocorrendo em menos de 10% dos casos. A apresentação clínica se caracteriza por sangramento na presença de plaquetopenia, sendo as mais comuns petéquias, equimoses, epistaxe, gengivorragia e menorragia. Sangramentos do trato gastrointestinal e geniturinário são pouco frequentes; sangramento intracraniano é raro. A gravidade dos sintomas também está associada com as contagens de plaquetas, sendo maior quando elas são abaixo de 10.000/mm³. Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária acima de 30.000/mm³ tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave (contagens abaixo de 20.000/mm³). Séries de casos de pacientes com PTI acompanhados ao longo de vários anos demonstram que a morbimortalidade relacionada à doença é baixa, aproximando-se daquela da população geral, ao passo que as complicações relacionadas ao tratamento não são desprezíveis(6,7). Tais dados sugerem que o tratamento deva ser reservado a pacientes com trombocitopenia grave e sintomática, uma vez que o risco de complicações dele decorrentes pode ser até maior do que o sangramento em si.

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

- D69.3 Púrpura trombocitopênica idiopática

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de PTI é de exclusão, sendo realizado com base na história clínica e no exame físico, além de hemograma completo e esfregaço de sangue periférico. O diagnóstico é realizado quando houver(8):

- presença de trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm³) isolada, sem alterações nas outras séries do hemograma e no esfregaço de sangue periférico; e
- ausência de outras condições clínicas que cursam com trombocitopenia, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias, efeito adverso de medicamentos, entre outras (Quadro 1).

**Quadro 1 - Causas comuns de trombocitopenia**

PSEUDOTROMBOCITOPENIA (RELACIONADA AO EDTA)
GESTÇÃO
Trombocitopenia gestacional
Pré-eclâmpsia
INFECÇÕES VIRAIS
HIV
Hepatites virais
Mononucleose infecciosa
HIPERESPLENISMO DEVIDO A HIPERTENSÃO PORTAL
Cirrose alcoólica
Esquistossomose
MIELODISPLASIA
PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA/SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA
COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA
MEDICAMENTOS (DIVERSOS)

Inexiste exame laboratorial específico para o diagnóstico. Adosagem de anticorpos antiplaquetários não é recomendada devido à baixa acurácia diagnóstica. Pesquisas de anticorpos anti-HIV e anti-HCV devem ser solicitadas rotineiramente em adultos para o diagnóstico diferencial, uma vez que infecção crônica previamente assintomática pode se manifestar inicialmente com trombocitopenia. A realização de outros exames laboratoriais pode ser necessária, conforme a situação clínica, a fim de excluir outras causas de plaquetopenia. Deve-se avaliar a medula óssea (biópsia e aspirado) sempre que houver suspeita de neoplasias ou mielodisplasia como causa de plaquetopenia e quando houver anemia ou leucopenia associadas a plaquetopenia.

APTI é considerada persistente quando houver plaquetopenia nos 3-12 meses após o diagnóstico, e crônica quando persistir por mais de 12 meses.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de PTI, independentemente da idade, que apresentem:

- contagem de plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$; ou
- contagem de plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$ na presença de sangramento.

Para o tratamento de PTI crônica refratária em adultos (18 anos ou mais anos de idade), serão incluídos os pacientes com todas as seguintes características:

- contagem de plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ de forma persistente, por pelo menos 3 meses;
- ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa; e
- ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia.

Para o tratamento de PTI crônica e refratária em crianças e adolescentes (menos de 18 anos de idade), serão incluídos os pacientes com as seguintes características:

- contagem de plaquetas abaixo de $20.000/\text{mm}^3$ de forma persistente, por pelo menos 12 meses após o diagnóstico;
- ausência de resposta aos corticosteroides e imunoglobulina humana intravenosa; e
- ausência de resposta ou contraindicação a esplenectomia.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com outras causas de plaquetopenia. A intolerância medicamentosa ou a contraindicação de um ou mais dos medicamentos recomendados exclui o paciente de seus respectivos usos.



7 CASOS ESPECIAIS

7.1 SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

Define-se como emergência a presença de sangramento intracraniano ou mucoso (digestivo, geniturinário ou respiratório) com instabilidade hemodinâmica ou respiratória, em pacientes com PTI.

Inexistem estudos randomizados específicos sobre esta situação clínica, sendo o tratamento baseado em opinião de especialistas e consistindo de (9):

- transfusões de plaquetas - recomenda-se 3 vezes mais do que o usual, em vista da destruição rápida das plaquetas que ocorre na PTI (3 unidades para cada 10 kg de peso);
- corticosteroide em altas doses - 30 mg/kg de metilprednisolona por 3 dias em crianças e 1 g/dia por 3 dias em adultos; ou
- imunoglobulina humana intravenosa – 1 g/kg por 1-2 dias (repete-se a dose no segundo dia se a contagem de plaquetas permanecer abaixo de 50.000/mm³).

7.2 PTI NA GESTAÇÃO

Na gestação, o diagnóstico de PTI é dificultado por se tratar uma enfermidade menos comum do que outras causas frequentes de plaquetopenia, como trombocitopenia gestacional, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP (associação de hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia que ocorre na gravidez). Para o diagnóstico diferencial, recomendam-se aferição da pressão arterial, avaliação de fragmentação eritrocitária no esfregaço periférico, dosagem de enzimas hepáticas e anti-HIV quando apropriado. Deve ser feito o diagnóstico diferencial com trombocitopenia gestacional, uma vez que ambas as situações cursam com plaquetopenia isolada. Porém a trombocitopenia gestacional, via de regra, cursa com contagens de plaquetas acima de 70.000/mm³ e raramente causa sangramentos significativos; inicia-se usualmente no terceiro trimestre e resolve-se após o parto.

O tratamento de PTI na gestação permanece motivo de debate em vista da carência de estudos. Revisão sistemática da Cochrane identificou apenas um ensaio clínico randomizado nesta situação, comparando betametasona com placebo, não havendo diferença nas contagens de plaquetas do feto ao nascimento e na primeira semana de vida(10). Recomenda-se que o tratamento seja instituído apenas quando houver indicação materna, utilizando-se prednisona, salvo se houver sangramentos significativos, quando imunoglobulina humana deve ser considerada. Utiliza-se também imunoglobulina humana quando há falha do tratamento com corticosteroides ou contra indicação ao uso dos mesmos. Nas pacientes com PTI crônica e plaquetopenia persistente, sem resposta às medidas terapêuticas usuais, recomenda-se postergar, dentro do possível, a realização de esplenectomia, visto que parte das pacientes recupera as contagens após o parto.

No momento do parto, seja por via vaginal ou cesáreo, devem ser mantidas, idealmente, contagens de plaquetas acima de 50.000/mm³, tendo em vista o risco de sangramento aumentado relacionado ao procedimento na presença de contagens menores.

8 TRATAMENTO

8.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES

O adequado tratamento de crianças e adolescentes com quadro agudo de PTI é ainda motivo de debate, já que não há evidências definitivas da superioridade do tratamento medicamentoso sobre a observação criteriosa(11). Entre os argumentos que sustentam a observação criteriosa está o fato de a maioria das crianças recuperar-se completamente de um quadro agudo de PTI independentemente da realização de qualquer tratamento(1, 12) e de não apresentar sangramentos significativos mesmo com contagens de plaquetas abaixo de 10.000/mm³, com o evento mais temido, a hemorragia cerebral, ocorrendo muito raramente (0,1%-0,5% dos casos)(13,14). Por outro lado, o tratamento medicamentoso eleva a contagem de plaquetas mais rapidamente, com potencial redução do período sob risco de sangramentos mais importantes(15). Contudo, o tratamento medicamentoso não reduz o risco de evolução para a forma crônica da doença(16).

Portanto, a observação criteriosa pode ser considerada como opção terapêutica inicial para crianças com quadro agudo de PTI sem evidência de sangramentos. Além disso, deve-se recomendar restrição de atividades, sobretudo os esportes de contato, e de medicamentos com atividade antiplaquetária (por exemplo, ácido acetil

salicílico e anti-inflamatórios não esteroides). Entre as opções de tratamento medicamentoso estão os corticosteroides e as imunoglobulinas.

Estudo de custo-efetividade chinês, publicado por Chen e colaboradores(17), concluiu que o uso de corticosteroides foi mais custo-efetivo do que imunoglobulina humana e anti-D em crianças com PTI sem tratamento prévio. Contudo, limitações metodológicas do estudo e diferenças regionais entre os sistemas de saúde limitam a validade externa dos dados.

Corticosteroides

Existem diversos esquemas de tratamento com diferentes representantes dos glicocorticoides para crianças com PTI, utilizando doses baixas, moderadas e altas. Não há evidência suficiente para direcionar a escolha sobre um dos regimes disponíveis.

Em ensaio clínico randomizado realizado por Buchanan e colaboradores(18), foi comparado o uso de prednisona (2 mg/kg) durante 14 dias contra placebo no tratamento de crianças com PTI. O desfecho principal, contagem de plaquetas, foi aferido nos dias 1-2, 3-5, 7, 14, 21 e 28. Apenas no sétimo dia houve vantagem significativa no grupo que recebeu corticosteroide, que não se manteve nos demais momentos de avaliação.

Em outro estudo, Sartorius e colaboradores (19) compararam o uso de prednisolona (60 mg/m²/dia) por 21 dias com o de placebo e observaram uma redução significativa do período de plaquetopenia com o emprego do corticosteroide.

Bellucci e colaboradores(20) compararam o uso de baixas doses de corticosteroide (0,25 mg/kg/dia de prednisona) com doses convencionais (1 mg/kg/dia de prednisona) em crianças e adultos com PTI, não tendo sido evidenciadas diferenças após 21 dias de tratamento.

Os efeitos adversos dos corticosteroides incluem alterações do comportamento, distúrbios do sono, aumento do apetite e ganho de peso.

Prednisona e metilprednisolona estão indicados no tratamento inicial de crianças com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como, por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.

Imunoglobulina humana intravenosa

Diversos ensaios clínicos randomizados avaliaram o uso de imunoglobulina humana intravenosa em crianças com PTI(15,21-31). Os principais deles, publicados até 2004, foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise realizada por Beck e colaboradores(32). Essa meta-análise incluiu 10 ensaios clínicos randomizados que compararam o uso de imunoglobulina humana intravenosa com o de corticosteroides em crianças (3 meses a 18 anos) com diagnóstico de PTI sem tratamento prévio. Os esquemas de tratamento variaram de acordo com os estudos, tanto em relação ao uso de imunoglobulina humana quanto ao de corticosteroides. O desfecho principal foi a presença de contagem de plaquetas acima de 20.000/mm³ após 48 horas do início do tratamento. Os desfechos secundários foram desenvolvimento de PTI crônica (definida como contagem de plaquetas abaixo de 150.000/mm³ após 6 meses), presença de sangramento intracraniano e mortalidade.

Dos 10 estudos incluídos na meta-análise, 6 permitiram a identificação do desfecho principal, totalizando 401 pacientes. Os dados demonstraram significativa redução relativa de risco de 26% em favor do grupo que recebeu imunoglobulina humana em relação ao que recebeu corticosteroide, com um número necessário para tratar (NNT) de 5 pacientes. Análises de subgrupo sugerem que este benefício seja independente do regime de imunoglobulina humana ou corticosteroide utilizado. O desenvolvimento de PTI crônica ocorreu em 25% dos pacientes que receberam corticosteroides e em 18% dos que receberam imunoglobulina humana (p = 0,04), com dados disponíveis de 9 estudos. Dados referentes a sangramento intracraniano e morte estavam disponíveis para 586 pacientes (9 estudos). Ocorreram 2 casos de sangramento intracraniano no grupo que recebeu corticosteroide, com relato de boa recuperação ao evento, e 1 episódio entre os pacientes que receberam imunoglobulina humana, tendo este representado o único óbito identificado.

Os efeitos adversos mais comuns da imunoglobulina convencional incluem náuseas, vômitos, cefaleia, febre e neutropenia.



Diante da potencial recuperação mais rápida da plaquetopenia, a imunoglobulina humana intravenosa está indicada para casos de sangramento mucoso com maior repercussão clínica, como epistaxe e gengivorragia volumosas ou sangramento do trato digestivo ou urinário.

Imunoglobulina anti-D

A comparação do uso de imunoglobulina anti-D (50 mcg/kg, repetida semanalmente conforme a necessidade) com imunoglobulina convencional (250 mg/kg por 2 dias) em crianças com PTI crônica, contagem de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ e episódios recorrentes de sangramento, foi motivo de estudo publicado por El Alfy e colaboradores(33). Após 7 dias, não houve diferença entre os grupos em relação à presença de contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ (66,6% e 75%, respectivamente). Estudo semelhante, publicado por Tarantino e colaboradores(31), comparou o uso de imunoglobulina anti-D (doses de 50 mcg/kg e 75 mcg/kg) com o de imunoglobulina convencional (0,8 g/kg) em crianças com PTI aguda sem tratamento prévio e com plaquetas < 20.000/mm³. O desfecho principal, contagem de plaquetas acima de 20.000/mm³ após 24 horas de tratamento, foi semelhante com imunoglobulina convencional (77%) e imunoglobulina anti-D na dose de 75 mcg/kg (72%), que foram superiores à anti-D na dose de 50 mcg/kg (50%; p = 0,03). Um terceiro estudo comparando o uso de imunoglobulina anti-D (75 mcg/kg) com imunoglobulina convencional (1 g/kg por 2 dias) em crianças com PTI aguda e contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³, sem tratamento prévio, foi publicado por Shahgholi e colaboradores(30). A resposta ao tratamento após 72 horas foi superior no grupo que recebeu imunoglobulina convencional (98% versus 76%; p = 0,017). O mais recente estudo que comparou estes tratamentos apresentou resultados semelhantes, com tendência a maior benefício com o uso da imunoglobulina convencional(34).

Tendo em vista que a imunoglobulina anti-D não apresenta vantagens clínicas sobre a imunoglobulina convencional, seu uso não é recomendado neste Protocolo.

Em crianças que evoluem para a forma persistente da doença, uma segunda linha de tratamento com corticosteroide (especialmente dexametasona) deverá ser utilizada. Pacientes que apresentaram resposta prévia com imunoglobulina poderão usá-la novamente se não houver resposta à corticoterapia de segunda linha. Em crianças com a forma crônica da doença, o tratamento deverá seguir as mesmas recomendações da forma crônica adulta. Um pequeno percentual de crianças com a forma persistente e crônica apresentará sangramentos recidivantes e necessidade de tratamentos repetidos. Nesses casos, deverá ser avaliado o risco/benefício da realização de esplenectomia. Tal procedimento é efetivo em melhorar a contagem de plaquetas e reduzir o risco de sangramento em cerca de 60%-90% das crianças com PTI crônica(1). Não há consenso sobre o momento ideal para indicar o procedimento. As principais diretrizes recomendam aguardar, se possível, 12 meses após o diagnóstico. Previamente ao procedimento, há indicação de vacinação para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* e *Neisseria meningitidis*. A contagem plaquetária deve ser acima de 50.000/mm³ para realização do procedimento, estando frequentemente indicado uso de imunoglobulina humana ou corticosteroides para elevação da contagem plaquetária no pré-operatório.

8.2 ADULTOS

A história natural de PTI em adultos é bastante distinta da forma infantil, tendendo à forma crônica em cerca de 90% dos casos. Os estudos acerca do prognóstico e da terapêutica são mais escassos em relação aos disponíveis para as crianças, o que contribui para que muitos resultados obtidos no tratamento da forma infantil sejam utilizados na da forma adulta.

Estudo que avaliou os desfechos a longo prazo de adultos com PTI concluiu que a mortalidade dos pacientes não diferiu da encontrada na população geral(7). A maioria dos pacientes (cerca de 85% da amostra estudada) apresentou evolução bastante favorável, com hospitalizações infrequentes.

Os pacientes com plaquetopenia leve a moderada (acima de 30.000-50.000/mm³) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento(7,35). Estima-se que somente cerca de 20% desse grupo necessitará de algum tipo de tratamento nos anos seguintes. Tais dados sugerem que o tratamento medicamentoso deve ser reservado apenas para pacientes com trombocitopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/mm³) ou àqueles com sangramentos associados à trombocitopenia (abaixo de 50.000/mm³).

Corticosteroides

Não foram localizados estudos randomizados comparando a eficácia dos corticosteroides com a de placebo

em adultos com PTI. O benefício obtido em crianças foi, por analogia, estendido aos adultos. Da mesma maneira que na forma infantil da doença, diversos esquemas de administração estão disponíveis, sem evidência clara de superioridade de um agente sobre os demais.

Um esquema posológico simples que pode ser adotado ambulatoriamente é o uso de dexametasona (40 mg/dia) por 4 dias consecutivos. Essa posologia foi avaliada em estudos não randomizados(36) (36) em adultos com primeiro episódio de PTI e contagens plaquetárias abaixo de 20.000/mm³, mostrando respostas favoráveis em mais de 85% dos casos.

Os corticosteroides estão indicados no tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave (abaixo de 20.000 plaquetas/mm³) assintomática ou com sangramentos sem repercussão clínica significativa, como, por exemplo, petéquias, púrpura, epistaxe e gengivorragia leves.

Imunoglobulina humana intravenosa

Não foram localizados estudos randomizados comparando o uso de imunoglobulina humana com o de placebo no tratamento de adultos com PTI. Também não há consenso sobre a melhor posologia de uso de imunoglobulina. A comparação entre duas doses diferentes de imunoglobulina humana intravenosa (1 g/kg contra 2 g/kg, ambas em 2 dias consecutivos) foi o motivo do ensaio clínico randomizado publicado por Godeau e colaboradores(37), envolvendo 18 adultos com PTI crônica, sem esplenectomia prévia, tendo como desfecho principal a contagem de plaquetas. A resposta foi considerada completa se a contagem fosse acima de 150.000/mm³ e parcial se acima de 50.000/mm³. Todos os pacientes responderam inicialmente ao tratamento (resposta completa em 13 e parcial em 5), sem diferença entre os grupos. Porém, após 90 dias, em 11 pacientes as contagens plaquetárias retornaram a valores semelhantes aos registrados previamente ao tratamento, sendo tal fato sido considerado como falha do tratamento. Novamente, não houve diferença entre os grupos em relação à falha terapêutica, embora o pequeno número de pacientes limite essa conclusão.

Em ensaio clínico randomizado, publicado por Jacobs e colaboradores(38), foi comparado o uso de corticosteroide oral (1 mg/kg/dia de prednisona) com o de imunoglobulina humana intravenosa (400 mg/kg nos dias 1 a 5) ou a combinação de ambas, tendo como desfecho principal contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³ em 43 adultos com PTI sem tratamento prévio. A imunoglobulina humana, combinada ou não ao corticosteroide, não demonstrou superioridade em relação à monoterapia com corticosteroide.

Diferentes doses de imunoglobulina humana (0,5 g/kg e 1 g/kg no dia 1) foram comparadas em ensaio clínico randomizado publicado por Godeau e colaboradores(39), envolvendo 37 adultos com PTI. A resposta era avaliada no dia 4, sendo considerados respondedores os pacientes com plaquetas acima de 80.000/mm³ e pelo menos o dobro do valor inicial. A taxa de resposta foi significativamente maior no grupo que recebeu a dose de 1 g/kg (67% versus 24%; p = 0,01). Não houve acompanhamento a longo prazo dos pacientes.

Os mesmos autores publicaram o maior ensaio clínico disponível em adultos, envolvendo 122 pacientes com PTI e contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³, sem tratamento prévio(40). O estudo envolveu um desenho 2 x 2, em que os pacientes eram randomizados inicialmente entre receber imunoglobulina humana intravenosa (0,7 g/kg/dia nos dias 1 a 3) ou metilprednisolona (15 mg/kg/dia nos dias 1 a 3). Os pacientes eram então randomizados para receber prednisona (1 mg/kg/dia) ou placebo do dia 4 ao 21. O desfecho primário foi o número de dias com contagem de plaquetas acima de 50.000/mm³. O grupo tratado com imunoglobulina humana apresentou um número de dias com contagens de plaquetas acima de 50.000/mm³ significativamente maior do que o que recebeu metilprednisolona. A taxa de resposta após 3 semanas foi semelhante entre os grupos (imunoglobulina versus metilprednisolona), mas o grupo da segunda randomização, que recebeu prednisona por via oral, alcançou número significativamente maior de respostas clínicas. Após 1 ano de acompanhamento, mais da metade dos pacientes foram considerados como falha terapêutica, sem diferença entre os grupos. Não ocorreram óbitos ou sangramentos importantes durante o período de acompanhamento.

Diante da potencial recuperação mais rápida da plaquetopenia, a imunoglobulina humana intravenosa está indicada para casos de sangramento mucoso com maior repercussão clínica, como epistaxe e gengivorragia volumosas, e de sangramento dos tratos digestivo ou urinário.



Imunoglobulina anti-D

O uso de imunoglobulina anti-D foi comparado com o de corticosteroides (prednisona 1 mg/kg/dia por 14 dias) no tratamento inicial de adultos com PTI, em estudo conduzido por George e colaboradores(41), tendo como desfecho principal a necessidade de esplenectomia. O uso de imunoglobulina foi capaz de postergar a realização do procedimento em cerca de 3 meses, mas não reduziu o número absoluto de esplenectomias, não havendo, portanto, vantagem clínica significativa e não sendo recomendada neste Protocolo.

8.3 ESPLENECTOMIA

Nos pacientes com falha aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, a esplenectomia é a opção terapêutica de escolha. O fundamento terapêutico reside no fato de o baço ser o principal responsável pela destruição plaquetária, além de conter cerca de 25% da massa linfóide envolvida na produção de anticorpos.

A esplenectomia é também a opção terapêutica a PTI crônica com necessidade de uso crônico de corticosteroides.

Revisão sistemática avaliando a resposta terapêutica da esplenectomia na PTI crônica demonstrou taxas de sucesso a curto prazo (até 24 semanas) de 92% e, a longo prazo (5 anos), de 72%(42).

Os riscos da esplenectomia incluem aqueles do procedimento cirúrgico em si e o maior risco de infecções subsequentes. Os pacientes candidatos devem idealmente ser imunizados para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae b* e *Neisseria meningitidis*. Mielograma pré-operatório está indicado para afastar mielodisplasia. Contagens plaquetárias acima de 50.000/mm³ devem ser atingidas para realização da cirurgia, podendo ser utilizada imunoglobulina humana ou corticosteroides em doses elevadas para elevação das contagens.

8.4 DOENÇA REFRATÁRIA

Inexiste consenso em relação à definição e ao tratamento da PTI refratária. Um comitê internacional de especialistas(43) a definiu como:

- presença de plaquetopenia persistente e grave (abaixo de 50.000/mm³);
- necessidade de tratamentos medicamentosos frequentes para manter as contagens plaquetárias; e
- falha à esplenectomia.

O benefício do tratamento medicamentoso da doença refratária não foi estabelecido por meio de estudos randomizados. Diante disso, a maior parte das recomendações deriva de estudos observacionais e opinião de especialistas.

Uma proporção dos pacientes considerados refratários responde aos tratamentos de primeira linha (corticosteroides e imunoglobulina). Porém o uso crônico de corticosteroides ou repetidas doses de imunoglobulina expõem o paciente a efeitos adversos desses medicamentos, com prejuízo em sua qualidade de vida(44).

A revisão sistemática publicada por Vesely e colaboradores(45) buscou avaliar a eficácia de agentes de diversas classes farmacológicas em pacientes com PTI refratária a esplenectomia. A revisão incluiu 90 estudos, envolvendo 656 pacientes e 22 estratégias terapêuticas. Foram incluídos na análise adultos (com mais de 16 anos), com PTI diagnosticada há pelo menos 3 meses, submetidos a esplenectomia prévia e com plaquetometria abaixo de 50.000/mm³. Os autores concluíram que o nível de evidência sobre a eficácia de qualquer um dos tratamentos era muito limitado, reforçando a necessidade de realização de estudos randomizados. Apesar da ausência de superioridade definida entre os medicamentos avaliados, os com maior número de pacientes tratados e com respostas clínicas mais claramente definidas foram azatioprina, ciclofosfamida, danazol e vincristina.

A azatioprina foi o medicamento mais avaliado, com um total de 109 pacientes provenientes de 10 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 18 (17%), 51 (47%) e 40 (36%). Quando avaliado o subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de 30.000/mm³ (n = 53), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 66% e 19%. Já no subgrupo de pacientes com < 10.000 plaquetas/mm³ (n = 16), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 75% e 25%, não havendo pacientes não respondedores nas séries relatadas.

A ciclofosfamida foi utilizada num total de 83 pacientes que preenchiem os critérios para inclusão na revisão sistemática. Esses pacientes eram provenientes de 5 estudos observacionais diferentes, que, analisados

conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 22 (27%), 29 (35%) e 32 (38%). Os resultados não foram discriminados em relação ao uso oral ou intravenoso. Quando avaliado o subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ ($n = 28$), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 29% e 39%. Já no subgrupo com contagem de plaquetas abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ ($n = 20$), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 35% e 40%, com 25% dos pacientes não apresentando resposta ao tratamento.

O danazol foi avaliado num total de 90 pacientes, provenientes de 11 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 1 (1%), 53 (59%) e 36 (41%). Quando avaliados os subgrupos de pacientes com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ ($n = 52$) e abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ ($n = 15$), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 71% e 93%. Não houve pacientes com resposta completa nesses subgrupos.

A vincristina foi avaliada em 103 pacientes, provenientes de 12 estudos observacionais diferentes, que, analisados conjuntamente, demonstraram haver resposta clínica completa, resposta parcial e ausência de resposta em, respectivamente, 9 (9%), 46 (45%) e 48 (46%). Quando avaliados os subgrupos com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$ ($n = 34$) e abaixo de $10.000/\text{mm}^3$ ($n = 8$), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 50% e 63%. No subgrupo com contagens de plaquetas abaixo de $30.000/\text{mm}^3$, a taxa de resposta completa foi 9%.

Estudo observacional publicado por Schiavotto e colaboradores(43) buscou avaliar a resposta a estratégias de tratamento em pacientes com PTI refratária ou com contraindicação a esplenectomia e corticosteroides. Os pacientes foram alocados de forma não randomizada para receber alcaloides da vinca (19 pacientes), azatioprina (11 pacientes) ou danazol (17 pacientes), e as taxas de resposta foram, respectivamente, 63%, 45% e 56%, sem diferença significativa entre os mesmos. Dois pacientes (18%) do grupo da azatioprina interromperam o tratamento em virtude de efeitos adversos, 4 (21%) do grupo que recebeu alcaloides da vinca e 1 paciente (5,8%) do grupo tratado com danazol. Os autores concluíram que, apesar de eficácia semelhante, os efeitos adversos limitam o uso da vincristina.

Estudo realizado por Maloisel e colaboradores(44) avaliou a resposta a danazol em pacientes com PTI crônica e refratária ($n = 27$) e em pacientes com contraindicação ou recusa a corticosteroides e esplenectomia ($n = 30$). Foi utilizada dose inicial de 600 mg/dia, que poderia ser reduzida para até 200 mg/dia após 6 meses de tratamento se a remissão fosse mantida. A taxa de resposta global foi de 67%, tendo 9 pacientes (16%) apresentado remissão completa da doença. A resposta ao tratamento não diferiu entre os pacientes submetidos previamente a esplenectomia e não esplenectomizados. A duração média da resposta foi de 3 anos. Na maior parte dos pacientes houve boa tolerância ao tratamento, com efeitos adversos leves. Porém 9 pacientes (16%) abandonaram o uso de danazol por eventos adversos significativos, sendo os mais comuns alteração de aminotransferases/transaminases ($n = 5$) e hipertensão intracraniana ($n = 2$).

O uso de eltrombopag, um estimulador da trombopoetina, tem se mostrado eficaz na elevação da contagem de plaquetas e na redução de sangramentos em pacientes com PTI previamente tratados com pelo menos uma linha de tratamento, através do resultado de ensaios clínicos randomizados (46-49) com período curto de acompanhamento, variando de 6 semanas a 6 meses. Porém o medicamento está associado com eventos adversos graves, como tromboembolia venosa, e sua segurança a longo prazo é desconhecida. Trata-se de um medicamento potencialmente útil no tratamento da PTI crônica, mas que deverá contar com mais elementos de eficácia, efetividade e segurança para ser considerado como alternativa terapêutica, fora de ensaios clínicos.

O romiplostim, em um ensaio clínico aberto, demonstrou melhores taxas de resposta em comparação a placebo, com menos sangramentos, necessidade de transfusão e de esplenectomia em pacientes adultos(50). Em crianças com PTI crônica não responsiva a tratamento de primeira linha, estudo unicego demonstrou benefício em contagem de plaquetas e taxa de sangramento com o uso do romiplostim(51). Bussel e colaboradores(52) realizaram ensaio clínico de fase I/II incluindo 17 crianças tratadas com romiplostim comparadas com 5 que receberam placebo. A duração da PTI era maior do que 6 meses. Nenhuma criança do grupo placebo apresentou melhora enquanto 88% do grupo ativo



apresentou elevação significativa da contagem de plaquetas. Considerando as fracas evidências disponíveis, não se pode considerar o uso de romiplostim como alternativa terapêutica fora de ensaios clínicos.

Diante do exposto, recomenda-se que pacientes com PTI refratária sejam inicialmente tratados com azatioprina ou ciclofosfamida, tendo em vista a maior experiência com seu uso e com o controle de seus efeitos adversos. Na ocorrência de falha terapêutica, os pacientes que vinham utilizando azatioprina deverão ser tratados com ciclofosfamida e aqueles em uso de ciclofosfamida, com azatioprina, salvo se houver contraindicação. No caso de falha de ambos os agentes, os pacientes deverão ser tratados com danazol, com exceção de crianças e adolescentes pré-púberes, em vista do potencial de virilização desse medicamento e de segurança incerta nessa faixa etária. A vincristina é reservada aos casos de falha terapêutica ou refratariedade aos demais agentes (azatioprina, ciclofosfamida e danazol) ou a crianças e adolescentes pré-púberes com refratariedade ou falha a ciclofosfamida e azatioprina.

8.5 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Dexametasona: ampolas de 4 mg/mL e comprimidos de 4 mg
- Metilprednisolona: ampolas de 500 mg
- Imunoglobulina humana intravenosa: ampolas com 0,5; 1,0; 2,5, 3; 5 e 6 g
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Danazol: cápsulas de 100 e 200 mg
- Vincristina: frasco-ampola de 1 mg/mL

8.6 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Crianças e adolescentes

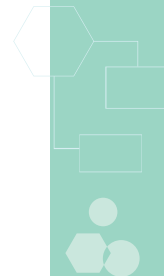
- Prednisona: 1 mg/kg/dia, por via oral, com redução progressiva da dose após adequada resposta terapêutica.
- Dexametasona: 20 mg/m²/dia (até 40 mg/dia), por via oral ou intravenosa, durante 4-8 dias.
- Metilprednisolona: 30 mg/kg/dia, por via intravenosa, durante 3 dias.
- Imunoglobulina humana intravenosa: 1 g/kg por dia, por via intravenosa, durante 1-2 dias (repetir no segundo dia se a plaquetometria estiver abaixo de 20.000 plaquetas/mm³).
- Azatioprina: 2 mg/kg/dia, por via oral, diariamente.
- Ciclofosfamida: 50-100 mg/m², por via oral, diariamente.
- Vincristina: 1,4 mg/m² (até a dose máxima de 2 mg), por via intravenosa, 1 vez por semana, por 4 semanas consecutivas a cada 6 semanas.

Adultos

- Prednisona: 1 mg/kg/dia, por via oral, com redução progressiva da dose após adequada resposta terapêutica.
- Dexametasona: 40 mg/dia, por via oral ou intravenosa, durante 4-8 dias.
- Metilprednisolona: 30 mg/kg/dia ou 1.000 mg/dia, por via intravenosa, durante 3 dias.
- Imunoglobulina humana intravenosa: 1 g/kg por dia, por via intravenosa, durante 1-2 dias (repetir no segundo dia se a plaquetometria estiver abaixo de 20.000 plaquetas/mm³).
- Azatioprina: 150 mg/dia, por via oral, diariamente.
- Ciclofosfamida: 50-100 mg/m² ou 150 mg, por via oral, diariamente.
- Danazol: 400-800 mg/dia, por via oral, diariamente.
- Vincristina: 1,4 mg/m² (até a dose máxima de 2 mg), por via intravenosa, 1 vez por semana, por 4 semanas consecutivas a cada 6 semanas.

Situações de emergência

Ver o item 7.1.



8.7 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os principais determinantes do tempo de tratamento são a contagem de plaquetas e o esquema terapêutico utilizado.

Os corticosteroides devem ser utilizados pelo menor período possível, visando evitar o desenvolvimento de seus efeitos adversos. Deve ser considerada a suspensão se a contagem de plaquetas for acima de $30.000/\text{mm}^3$ e não ocorrerem novos sangramentos. Nessa situação, recomendam-se 14 a 21 dias de prednisona, 4 a 8 dias de dexametasona e 3 dias de metilprednisolona. Quando for necessário o uso mais prolongado de prednisona, a dose deve ser reduzida gradualmente até a suspensão definitiva.

No caso da imunoglobulina humana intravenosa, recomenda-se dose única. Repete-se a dose no segundo dia se as plaquetas mantiverem-se abaixo de $20.000/\text{mm}^3$.

Pacientes com PTI crônica e refratária deverão receber tratamento com cada medicamento por pelo menos 8 semanas para que a resposta terapêutica possa ser adequadamente avaliada, recomendando-se a manutenção do uso enquanto houver resposta terapêutica. Em pacientes com contagens de plaquetas acima de $30.000/\text{mm}^3$ por mais de 6 meses (dependendo do seu histórico e do número de linhas terapêuticas utilizadas), pode-se considerar a suspensão temporária do tratamento.

8.8 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Cessação dos sangramentos ativos;
- Prevenção da ocorrência de sangramentos clinicamente significativos;
- Aumento da contagem total de plaquetas.

9 MONITORIZAÇÃO

Crianças e adolescentes com quadro agudo de PTI devem realizar hemograma completo diário enquanto houver sangramento ativo ou a critério médico se as contagens de plaquetas estiverem abaixo de $10.000/\text{mm}^3$. Reavaliação clínica é sugerida após 3 semanas do quadro inicial, com nova contagem de plaquetas. Recomenda-se ainda uma avaliação entre 3-6 meses com novo hemograma completo, a fim de identificar os eventuais casos que evoluirão para a forma crônica. Pacientes que desenvolverem a forma crônica deverão ser monitorizados do mesmo modo proposto para os adultos.

Os adultos devem inicialmente ser monitorizados com hemograma completo diário enquanto houver sangramento ativo ou a critério médico, se as contagens de plaquetas estiverem abaixo de $10.000/\text{mm}^3$. Deve ser repetido hemograma com plaquetas após 3 semanas e cerca de 3-6 meses do episódio inicial. Nos pacientes com contagens normais no acompanhamento, a solicitação de exames futuros ficará a critério do médico assistente, conforme a evolução clínica. Para os que evoluírem para a forma crônica, sugerem-se avaliação médica e hemograma com plaquetas a cada 3-4 meses nos com quadro estável e contagens seguras (acima de 30.000 plaquetas/ mm^3) nos primeiros 2 anos de acompanhamento, podendo-se espaçar as avaliações após esse período nos pacientes com evolução favorável.

Os pacientes com a forma crônica refratária com indicação de tratamento por este PCDT deverão realizar hemograma com plaquetas 2 a 3 vezes por semana enquanto as plaquetas estiverem em contagens abaixo de $10.000/\text{mm}^3$. Quando as contagens estiverem entre 10.000 e $20.000/\text{mm}^3$, hemograma com plaquetas deve ser realizado semanalmente até que 3 contagens estáveis sejam obtidas, quando o exame pode ser espaçado para cada 2 ou 3 semanas a critério médico. Quando as contagens estiverem acima de $20.000/\text{mm}^3$, hemograma com plaquetas pode ser realizado inicialmente a cada 4 semanas, intervalo que pode ser ampliado para cada 6 a 8 semanas após 3 medidas estáveis.

Monitorização clinicolaboratorial adicional, independentemente do que foi referido para acompanhamento da doença, deve ser realizada nos pacientes em tratamento para PTI crônica e refratária, de acordo com o medicamento em uso, conforme descrito abaixo.

Pacientes em uso de azatioprina devem realizar dosagem de aminotransferases/ transaminases



hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) a cada 8 semanas. Se houver elevação dessas enzimas entre 3-5 vezes o valor de referência, recomenda-se redução da dose pela metade. Se houver elevação superior a 5 vezes o valor de referência, o medicamento deve ser suspenso. Também deve ser dada atenção para a ocorrência de leucopenia e neutropenia. Em pacientes com contagens de leucócitos entre 3.000-4.000/mm³, sugere-se observação com hemogramas pelo menos a cada 2 semanas e, se houver persistência por 4 ou mais semanas, redução de 25% da dose. Se os leucócitos se situarem entre 2.000-3.000/mm³ ou os neutrófilos entre 1.000-1.500/mm³, sugere-se redução de 50% da dose. Se as contagens de leucócitos estiverem abaixo de 2.000/mm³ ou as de neutrófilos estiverem abaixo de 1.000/mm³, sugere-se a interrupção do uso do medicamento. Nos casos de suspensão, pode ser tentado o reinício com redução da dose em 50% (se já não realizada previamente). Nos casos que necessitem de 2 ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva.

Pacientes em uso de ciclofosfamida devem realizar hemograma para avaliar a ocorrência de leucopenia a cada 2 semanas. Se a leucometria estiver entre 2.500-3.500/mm³, deve ser realizada redução da dose em 25%. Na ocorrência de leucometria entre 2.000-2.500/mm³, deve ser realizada redução da dose em 50%. O medicamento deve ser suspenso temporariamente se a contagem de leucócitos estiver abaixo de 2.000/mm³, em vista do risco de infecções oportunistas. Nos casos de suspensão, pode ser tentado o reinício com redução de dose em 50% (se já não realizada previamente). Nos casos que necessitam de 2 ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva. Dosagem de creatinina deve ser realizada mensalmente.

Pacientes em uso de danazol deverão realizar provas hepáticas (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina) e perfil lipídico (colesterol total, DHL e triglicerídios) mensalmente, nos primeiros 3 meses e, após, a cada 6 meses, e ultrassonografia abdominal anualmente. Na ocorrência de elevações entre 3-5 vezes o valor da normalidade das aminotransferases (AST/TGO e ALT/TGP), a dose de danazol deve ser reduzida em 25%. Elevações superiores a 5 vezes o valor da normalidade requerem interrupção do medicamento e reinício com dose 50% menor. Pacientes que apresentarem alterações em dosagem de transaminases devem ter seus níveis avaliados pelo menos a cada 8 semanas até a estabilização. Alterações no perfil lipídico devem inicialmente ser manejadas com orientações dietéticas, ficando o tratamento medicamentoso reservado aos casos com alteração persistente ou a critério do médico assistente. O surgimento de lesão hepática suspeita de neoplasia à ultrassonografia abdominal deve acarretar suspensão imediata do uso de danazol.

Pacientes em uso de vincristina deverão realizar hemograma a cada 6 semanas para avaliar a contagem de leucócitos. Para pacientes com contagens entre 3.000-4.000/mm³, sugere-se observação com hemogramas pelo menos a cada 2 semanas e, se houver persistência por 4 ou mais semanas, redução da dose em 25%. Se a leucometria se situar entre 2.000-3.000/mm³ ou os neutrófilos encontrarem-se entre 1.000-1.500/mm³, sugere-se redução da dose em 50%. Nos casos em que a contagem de leucócitos for menor de 2.000/mm³ ou a de neutrófilos menor de 1.000/mm³, sugere-se a suspensão do uso do medicamento. Nos casos de suspensão, pode ser tentado o reinício com redução da dose em 50% (se já não realizada previamente). Se forem necessárias 2 ou mais suspensões por toxicidade, o medicamento deve ser interrompido de forma definitiva. Os pacientes deverão ainda ser monitorizados clinicamente, a cada 6 semanas, em relação à ocorrência de neuropatia periférica. Pacientes que apresentarem neuropatia periférica sensitiva ou motora deverão ser monitorizados a cada 3 semanas. Naqueles com alterações leves (sem qualquer repercussão na vida diária), a dose deverá ser reduzida em 25%; naqueles com grau moderado (repercussão leve nas atividades de vida diária), a dose deverá ser reduzida em 50%; pacientes com neuropatia grave, com limitação significativa nas atividades diárias, deverão ter o tratamento interrompido em definitivo.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Doentes de púrpura trombocitopênica idiopática refratária devem ser atendidos em serviços de Hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kurtzberg J, Stockman JA, 3rd. Idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Adv Pediatr.* 1994;41:111-34.
2. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *Eur J Haematol.* 2009;83(2):83-9.
3. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;133(4):364-74.
4. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr.* 2002;141(5):683-8.
5. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, Tedgård U, Wesenberg F, Jonsson OG, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr.* 2005;94(2):178-84.
6. Stasi R, Stipa E, Masi M, Cecconi M, Scimò MT, Oliva F, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med.* 1995;98(5):436-42.
7. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2001;97(9):2549-54.
8. JN G. Clinical manifestations and diagnosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. 2010.
9. JN. G. Treatment and prognosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. 2010.
10. Marti-Carvajal AJ, Pena-Marti GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):Cd007722.
11. Tarantino MD, Buchanan GR. The pros and cons of drug therapy for immune thrombocytopenic purpura in children. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18(6):1301-14, viii.
12. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1996;43(3):757-72.
13. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, Bolton-Maggs PH, Bennett CM, Neufeld EJ, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112(10):4003-8.
14. Rosthøj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Jonsson OG, Elinder G, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr.* 2003;143(3):302-7.
15. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, Adams M, McMillan J, Wang E, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet.* 1994;344(8924):703-7.
16. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthøj S, et al. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child.* 2007;92(8):704-7.
17. Chen M, Zhang LL, Hu M, Gao J, Tong RS. Cost-effectiveness of treatment for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)—a systematic review. *J Int Med Res.* 2008;36(3):572-8.
18. Buchanan GR, Holtkamp CA. Prednisone therapy for children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. A randomized clinical trial. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1984;6(4):355-61.
19. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1984;6(2):165-9.
20. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, Tobelem G. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223



- adults. *Blood*. 1988;71(4):1165-9.
21. Albayrak D, İşlek I, Kalaycı AG, Gürses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr*. 1994;125(6 Pt 1):1004-7.
 22. Ancona KG, Parker RI, Atlas MP, Prakash D. Randomized trial of high-dose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for the treatment of acute idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(7):540-4.
 23. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, Berghold A, Schwinger W, Triebel-Roth K, et al. Low-dose versus high-dose immunoglobulin for primary treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: results of a prospective, randomized single-center trial. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(10):797-800.
 24. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, Sommerville-Nielsen S, Barnard D, de Veber B, et al. A prospective, randomized trial of high-dose intravenous immune globulin G therapy, oral prednisone therapy, and no therapy in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *J Pediatr*. 1993;123(6):989-95.
 25. Erduran E, Aslan Y, Gedik Y, Orhan F. A randomized and comparative study of intravenous immunoglobulin and mega dose methylprednisolone treatments in children with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Pediatr*. 2003;45(4):295-300.
 26. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, Konishi S, Bessho F, Shirahata A, et al. A prospective, randomized trial of conventional, dose-accelerated corticosteroids and intravenous immunoglobulin in children with newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 2000;72(3):376-83.
 27. Hedlund-Treutiger I, Henter JI, Elinder G. Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(2):139-44.
 28. Ozsoylu S, Sayli TR, Oztürk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol*. 1993;10(4):317-21.
 29. Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatr*. 1996;85(8):910-5.
 30. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, Arjomandi K, Ansari S, Salehi S, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr*. 2008;75(12):1231-5.
 31. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, Kalinyak KA, Shafer FE, Kulkarni R, et al. Single dose of anti-D immune globulin at 75 microg/kg is as effective as intravenous immune globulin at rapidly raising the platelet count in newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura in children. *J Pediatr*. 2006;148(4):489-94.
 32. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, Blanchette VS, Macarthur C. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2005;147(4):521-7.
 33. El Alfy MS, Mokhtar GM, El-Laboudy MA, Khalifa AS. Randomized trial of anti-D immunoglobulin versus low-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of childhood chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol*. 2006;115(1-2):46-52.
 34. Papagianni A, Economou M, Tragiannidis A, Karatza E, Tsatra I, Gombakis N, et al. Standard-dose intravenous anti-D immunoglobulin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of newly diagnosed childhood primary immune thrombocytopenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(4):265-9.
 35. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR, Group NRH. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003;122(6):966-74.
 36. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, Chui CH, Lau FY, Chan NP, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med*. 2003;349(9):831-6.
 37. Godeau B, Lesage S, Divine M, Wirquin V, Farcet JP, Bierling P. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood*. 1993;82(5):1415-21.
 38. Jacobs P, Wood L, Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *Am J Med*. 1994;97(1):55-9.

39. Godeau B, Caulier MT, Decuypere L, Rose C, Schaeffer A, Bierling P. Intravenous immunoglobulin for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura: results of a randomized trial comparing 0.5 and 1 g/kg b.w. *Br J Haematol.* 1999;107(4):716-9.
40. Godeau B, Chevret S, Varet B, Lefrère F, Zini JM, Bassompierre F, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet.* 2002;359(9300):23-9.
41. George JN, Raskob GE, Vesely SK, Moore D, Lyons RM, Cobos E, et al. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *Am J Hematol.* 2003;74(3):161-9.
42. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol.* 2009;84(11):743-8.
43. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113(11):2386-93.
44. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol.* 2008;143(1):16-26.
45. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(2):112-20.
46. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2237-47.
47. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9664):641-8.
48. Cheng G, Saleh MN, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arming M, et al. *Lancet.* 2010.
49. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, Katsutani S, Kimura A, Okoshi Y, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):799-806.
50. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1889-99.
51. Elalfy MS, Abdelmaksoud AA, Eltonbary KY. Romiplostim in children with chronic refractory ITP: randomized placebo controlled study. *Ann Hematol.* 2011;90(11):1341-4.
52. Bussel JB, Buchanan GR, Nugent DJ, Gnarr DJ, Bomgaars LR, Blanchette VS, et al. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;118(1):28-36.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA, DANAZOL, IMUNOGLOBULINA HUMANA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, danazol e imunoglobulina humana**, indicados para o tratamento de **púrpura trombocitopênica idiopática**.

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

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

- cessação dos sangramentos ativos;
- prevenção da ocorrência de sangramentos volumosos;
- aumento da contagem total de plaquetas.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- a azatioprina apresenta risco para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior do que o risco e isso deve ser discutido com o médico;
- o danazol está contraindicado para gestantes ou mulheres planejando engravidar;
- **efeitos adversos da azatioprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- **efeitos adversos da ciclofosfamida:** náusea, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);
- **efeitos adversos do danazol:** distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões, inchaço, escurecimento da urina, cansaço, sono, espinhas, aumento da oleosidade do cabelo e da pele, náusea, vômitos, alteração da voz;
- **efeitos adversos da imunoglobulina humana:** dor de cabeça, calafrios, febre, reações no local de aplicação da injeção (dor, coceira e vermelhidão); problemas renais (aumento de creatinina e ureia no sangue, seguido de oligúria e anúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda, nefropatia tubular proximal, nefrose osmótica);
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () azatioprina
- () ciclofosfamida
- () danazol
- () imunoglobulina humana

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

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

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

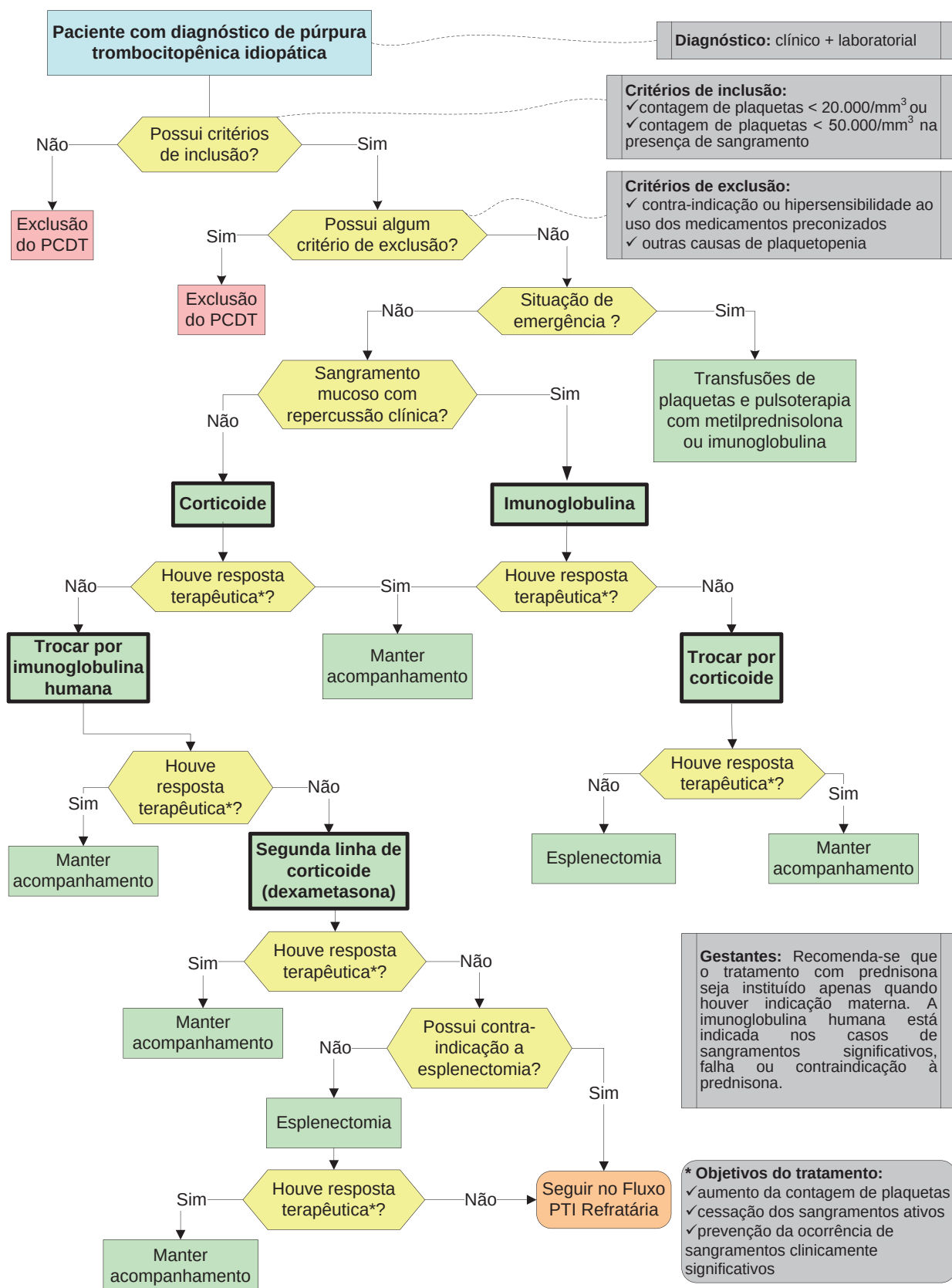
Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia i (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Nota 3: A administração intravenosa de vincristina pode ser contemplada pelo procedimento 03.03.02.006-7 – Tratamento de defeitos da coagulação, púrpura e outras afecções hemorrágicas, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS, que é compatível com o código D69.3 – Púrpura Trombocitopênica Idiopática, da CID-10.

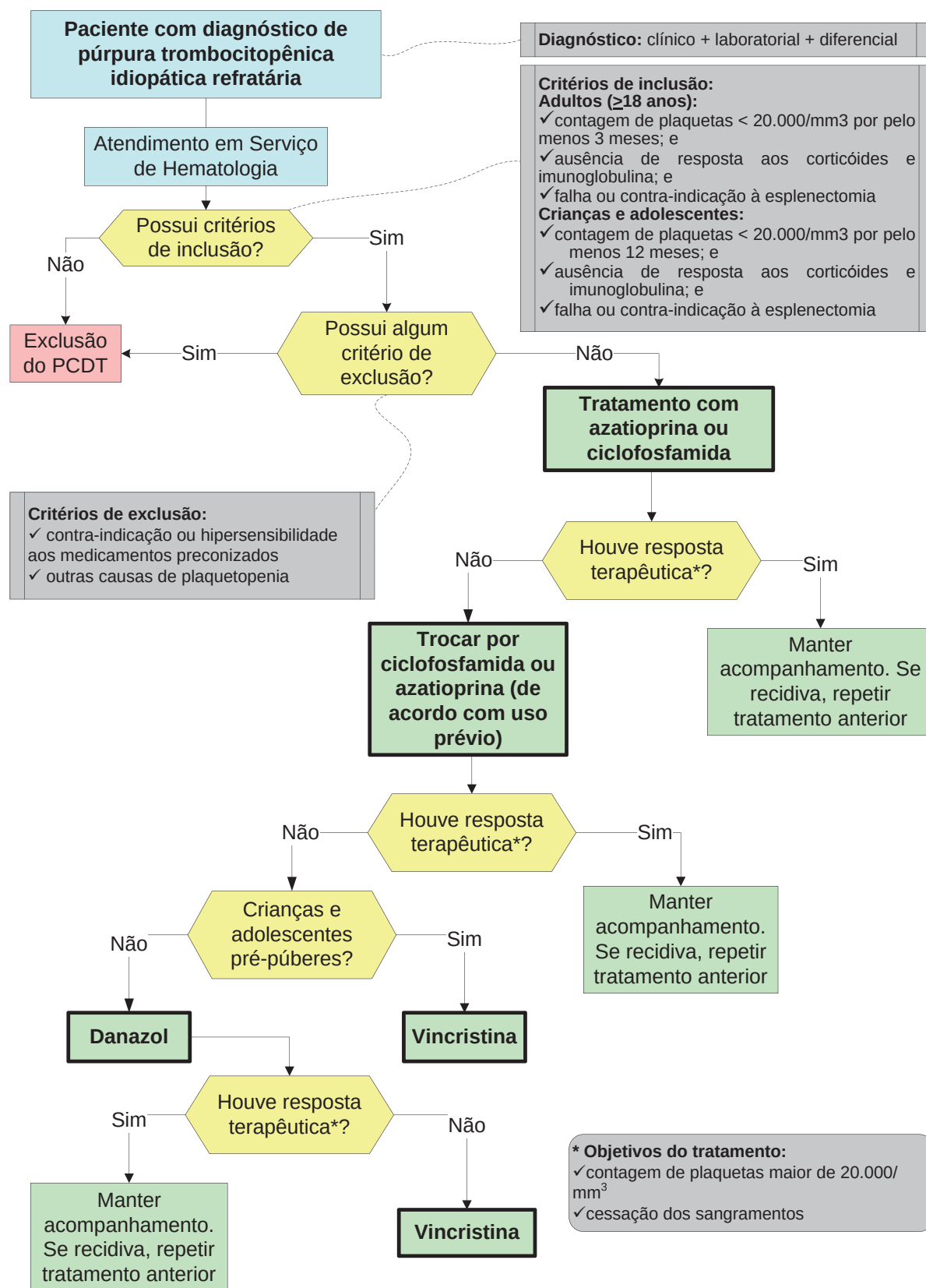
Nota 4: A administração intravenosa de imunoglobulina é contemplada pelos procedimentos 06.04.31.001-3 Imunoglobulina humana 0,5 G injetável (por frasco), 06.03.03.002-5 Imunoglobulina G 250 mg injetável (por frasco), 06.03.03.003-3 Imunoglobulina humana 1,0 G injetável (por frasco) e 06.03.03.004-1 Imunoglobulina humana 320 mg injetável (por frasco), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



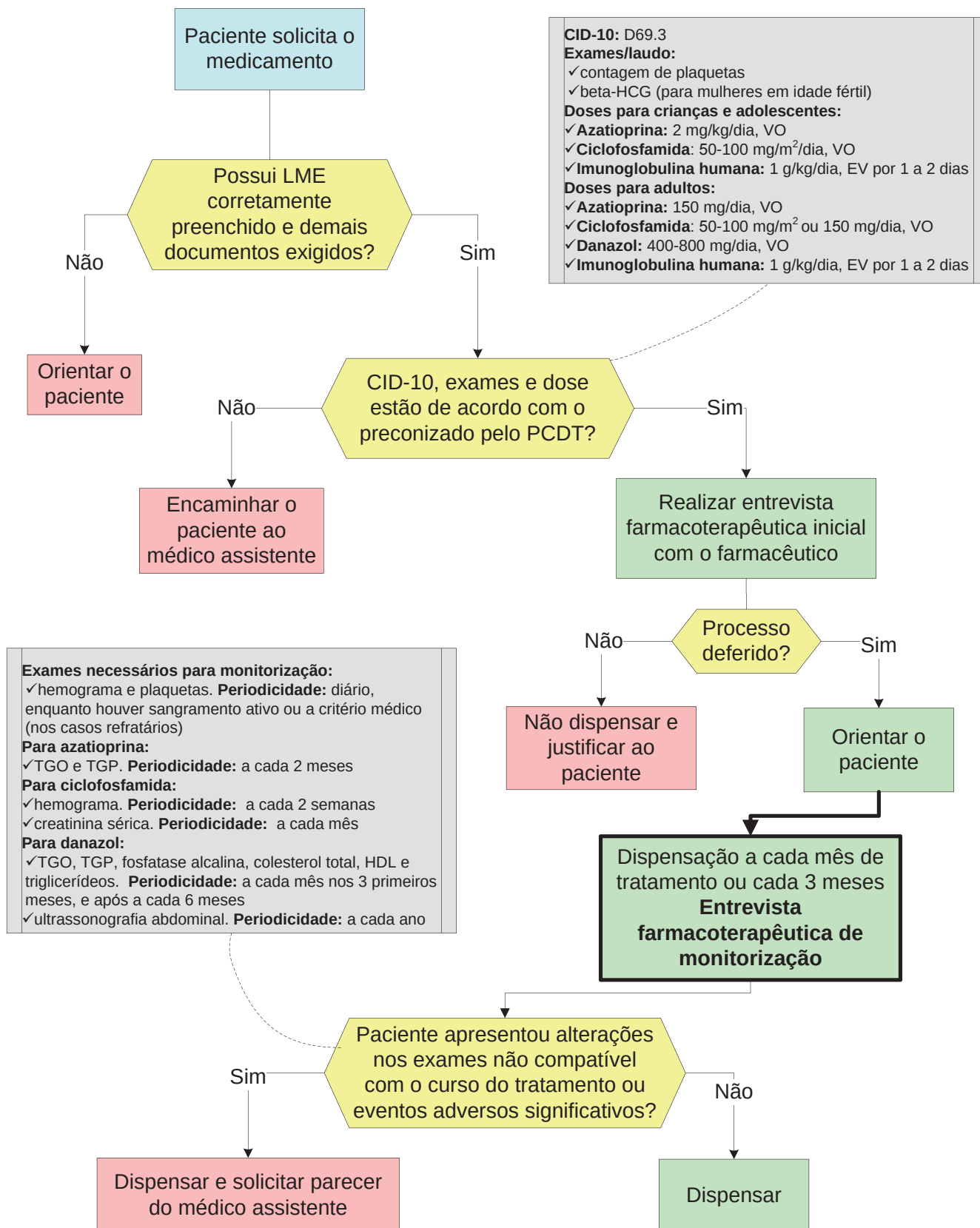
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA



FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA REFRATÁRIA



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE AZATIOPRINA, CICLOFOSFAMIDA, DANAZOL E IMUNOGLOBULINA HUMANA
PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA**



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE DEXAMETASONA E PREDNISONA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

CID-10: D69.3

Dose:

✓ **Dexametasona:** 20 mg/m²/dia (até 40 mg/dia),
por 4-8 dias, VO ou IV

✓ **Prednisona:** até 1 mg/kg/dia, VO

Paciente solicita o medicamento

Possui receita médica atual e a dose está de acordo com o PCDT?

Não

Sim

Orientar o paciente

Realizar entrevista farmacoterapêutica inicial com o farmacêutico

Orientar o paciente

Dispensação a cada mês de tratamento
Entrevista farmacoterapêutica de monitorização

Paciente apresentou eventos adversos significativos?

Sim

Não

Dispensar e solicitar parecer do médico assistente

Dispensar

FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

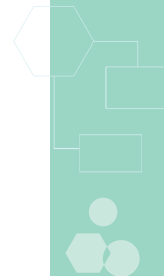
2.3 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

☐ não



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames laboratoriais*

Exames	Inicial						
Data prevista							
Data							
Plaquetas							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
TGO/AST							
TGP/ALT							
Fosfatase alcalina							
Creatinina							
Colesterol total							
HDL							
Triglicerídeos							

* os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento

3.1 Houve alterações significativas dos valores dos exames laboratoriais?

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

não → Dispensar

3.2 Para danazol: realizou ultrassonografia (a cada ano)?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente em caso de alteração

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA**

☐ AZATIOPRINA ☐ CICLOFOSFAMIDA ☐ DANAZOL ☐ IMUNOGLOBULINA HUMANA
☐ DEXAMETASONA ☐ PREDNISONA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

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

1 DOENÇA

- É uma doença do sangue na qual ocorre destruição das plaquetas (uma das responsáveis pela coagulação do sangue).
- Em muitos casos a doença não apresenta sintomas. É típico o aparecimento de manchas roxas na pele. Pode também ocorrer sangramentos (na gengiva, pelo nariz, pela urina ou fezes).

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos não curam, porém controlam a doença. Provocam o aumento da contagem das plaquetas e com isso a parada dos sangramentos.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Conserve o medicamento na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- **Azatioprina, ciclofosfamida, danazol, dexametasona e prednisona:** guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).
- **Imunoglobulina humana:** guarde o medicamento na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer.

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

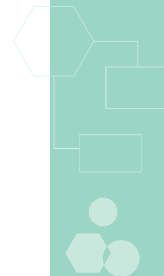
- **Azatioprina, ciclofosfamida, danazol, dexametasona e prednisona:** tome os comprimidos, drágeas ou cápsulas com água, sem abrir ou triturar, de preferência durante ou após as refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita que médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Imunoglobulina humana e dexametasona injetável:** deve ser aplicada por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional de enfermagem.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor no local de aplicação, dor de cabeça, náuseas, vômitos, cansaço, diarreia, dor abdominal, febre, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou seu responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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



7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- **Ciclofosfamida:** é totalmente contraindicada na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com este medicamento, procure orientação sobre métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- **Azatioprina:** apresenta risco para o feto durante a gravidez, porém o benefício pode ser maior do que o risco e isso deve ser discutido com o médico.
- **Danazol:** contraindicado para gestantes ou mulheres que planejam engravidar.
- **Imunoglobulina humana:** não se sabe ao certo os riscos do uso desse medicamento na gravidez; portanto, em caso de gravidez comunique imediatamente ao médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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

PARA IMUNOGLOBULINA HUMANA:

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



SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS E HIRSUTISMO/ACNE

Portaria SAS/MS nº 1.321, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram consultadas as bases de dados Embase e Medline/Pubmed em 01/02/2010. Considerando a quantidade de artigos disponíveis, a estratégia de busca sistematizada restringiu-se a meta-análises e ensaios clínicos randomizados.

No Embase, foi utilizada a estratégia de busca '*polycystic ovary disease*' AND (*goserelin* OR *leuporelin* OR '*nafarelin acetate*' OR *nafarelin* OR *triptorelin*), AND ([*cochrane review*]/lim OR [*controlled clinical trial*]/lim OR [*meta analysis*]/lim [*randomized controlled trial*]/lim OR [*systematic review*]/lim AND [*humans*]/lim.

No Medline/Pubmed, foi utilizada a estratégia de busca Polycystic Ovary Syndrome AND Treatment
Limits: Human, Meta-Analysis

Polycystic Ovary Syndrome AND (*Gonadotropin-Releasing Hormone* OR *Buserelin* OR *Goserelin* OR *Leuprolide* OR *Nafarelin* OR *Triptorelin*) *Limits: Human, Meta-Analysis, Randomized controlled trial*

Na pesquisa de meta-análises a respeito do tratamento da síndrome dos ovários policísticos, foram encontradas, no Medline/Pubmed, 32 publicações que tiveram seus resumos avaliados. Foram excluídas 12 publicações por se tratar de análises a respeito de infertilidade, condição não abordada neste Protocolo. Outras 4 publicações foram excluídas por não estudarem os desfechos de interesse, 2 por terem publicação de atualização posterior, 1 por estudar intervenção não relevante (acupuntura), 1 por não incluir pacientes com síndrome de ovários policísticos e 1 por trabalhar com modelo animal.

Na pesquisa a respeito dos análogos no GnRH no Embase, foram encontradas 61 referências, e no Medline/Pubmed, 59 referências. Cruzando-se as duas pesquisas, observou-se que 17 referências se repetiam em ambas as buscas. Desta forma, foram totalizadas 103 referências que tiveram os resumos avaliados. Por tratarem de infertilidade, que não será abordada neste Protocolo, 55 referências deixaram de ser incluídas. Outras 20 foram excluídas com base exclusivamente nos resumos, por motivo de idioma (1 artigo em chinês) ou por não avaliarem desfechos clínicos relevantes de interesse, quais sejam, ciclos menstruais, hirsutismo e acne ou obesidade. Dos 28 estudos restantes, 2 não foram localizados na íntegra. Dos 26 estudos avaliados na íntegra, 1 foi excluído por ser artigo de revisão e 4 por não apresentarem desfecho clínico.

Em 31/10/2013 foi feita a atualização de busca desde 01/02/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se a estratégia de busca *Polycystic Ovary Syndrome* AND (*Gonadotropin-Releasing Hormone* OR *Buserelin* OR *Goserelin* OR *Leuprolide* OR *Nafarelin* OR *Triptorelin*) e restringindo-se os limites a "Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial", a busca resultou em 14 artigos sendo 3 meta-análises e 11 ensaios clínicos randomizados. Nenhum dos artigos foi considerado no presente Protocolo, 13 por tratarem de infertilidade e 1 por não incluir avaliação de terapia farmacológica da síndrome de ovários policísticos.

Na base de dados Embase, utilizando-se a mesma estratégia de busca e restrições acima, a busca resultou em 9 publicações. Foram excluídas 2 por não avaliarem tratamento da síndrome de ovários policísticos e 7 por avaliarem infertilidade.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em nenhum artigo sobre terapia farmacológica da síndrome de ovários policísticos, não sendo feitas alterações no conteúdo do atual Protocolo.

Consultores: Andry Fiterman Costa, Poli Mara Spritzer, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

2 INTRODUÇÃO

A síndrome de ovários policísticos (SOP) pode ser clinicamente suspeitada frente a manifestações de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia) e ciclos menstruais irregulares. Sua prevalência em mulheres em idade reprodutiva varia de 4% a 6,8%. (1-3)

Ocorre um padrão familiar em alguns casos, sugerindo um componente genético da doença. Em uma série de 29 pacientes, 55% dos irmãos das pacientes apresentaram critérios para SOP ou padrão precoce masculino de calvície, em comparação com apenas 13% dos irmãos das integrantes do grupo controle. Os resultados desta análise suportam a hipótese de uma herança autossômica dominante(4).

Além de irregularidades menstruais e hiperandrogenismo, mulheres com SOP podem também apresentar anormalidades hipotálamo-hipofisárias, aparência policística dos ovários à ultrassonografia pélvica, obesidade e resistência insulínica(5).

Várias são as anormalidades menstruais que podem ocorrer em decorrência do quadro de oligo ou anovulação. A mais comum é a presença de oligomenorreia ou amenorreia. A maioria das mulheres hiperandrogênicas apresenta quantidades adequadas de estrogênios, embora secretados de forma acíclica, e deficiência na secreção de progesterona. Estas alterações hormonais levam a um estímulo mitogênico constante ao endométrio, podendo causar hiperplasia endometrial e sangramento intermitente e disfuncional (sangramento menstrual frequente ou anormalmente abundante tipicamente associado à anovulação)(5).

Como é de se esperar, devido à estimulação mitogênica constante, a SOP é responsável pela maior parte das neoplasias de endométrio que ocorrem em mulheres jovens, com chance 3 vezes maior de desenvolverem neoplasia de endométrio do que a população geral(6).

Algumas mulheres com SOP apresentam amenorreia prolongada associada a atrofia endometrial. Níveis elevados de androgênios endógenos parecem ocasionar atrofia endometrial em um subgrupo de pacientes(5).

Os distúrbios menstruais da SOP classicamente iniciam na peripuberdade. Mulheres afetadas apresentam menarca normal ou levemente retardada seguida por ciclos irregulares. Algumas iniciam com ciclos regulares e evoluem para irregularidade associada a ganho de peso. Mulheres obesas podem apresentar melhora na regularidade dos ciclos com pequenas perdas de peso, provavelmente relacionada à melhora na sensibilidade à insulina(5, 7).

O hiperandrogenismo, outra característica da SOP, pode manifestar-se por hirsutismo, acne e alopecia, mas não costuma estar associado a sinais de virilização (aumento da massa muscular, voz grossa e aumento do clitóris)(8).

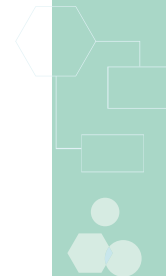
O hirsutismo é definido como aumento da quantidade de pelos com uma distribuição masculina comumente observada sobre os lábios, no mento, em torno dos mamilos e ao longo da linha alba no abdômen inferior(8). SOP e hirsutismo idiopático – situação clínica em que ocorre utilização periférica aumentada dos androgênios circulantes em concentrações normais, levando a um quadro de hirsutismo isolado e ausência de irregularidades menstruais – são responsáveis pela quase totalidade dos casos de hirsutismo(8, 9). Ressalta-se o fato de que o hirsutismo não é um problema puramente cosmético, dado que em mais da metade das vezes resulta de uma alteração hormonal que provoca elevação dos níveis de androgênios(8). A diferenciação entre hirsutismo e hipertricose é de grande importância por envolverem etiologias e condutas distintas. Hipertricose refere-se a quantidades aumentadas de pelos em regiões não dependentes de hormônios, como antebraços e pernas, geralmente com um pelo fino. Esta situação não se associa a desbalanço de hormônios sexuais, mas a hereditariedade, medicamentos, inanição ou excesso de uso de glicocorticoides(9).

Mulheres com SOP têm níveis elevados de hormônio luteinizante (LH) e da frequência e amplitude dos pulsos de LH; em muitas delas, observam-se anormalidades no eixo reprodutivo hipotálamo-hipofisário(10). A concentração de hormônio folículo-estimulante (FSH) pode ser normal ou diminuída, provocando aumento da relação LH/FSH. Algumas mulheres hiperandrogênicas apresentam elevações moderadas dos níveis de prolactina, possivelmente associadas ao estímulo hipofisário promovido pelos estrogênios secretados de forma acíclica(11). Além disso, a hiperprolactinemia *per se* está associada a aumento de androgênios adrenais(12).

A morfologia ovariana é típica: ovário aumentado, policístico, com uma cápsula espessada e esbranquiçada. Histologicamente, o córtex é espessado e esclerótico. À ultrassonografia transvaginal de alta frequência, tais achados podem ser observados de maneira não invasiva. Cerca de 80% a 100% das mulheres com SOP apresentam achados ultrassonográficos típicos(5), os quais, entretanto, são vistos em uma série de outras situações: em 92% das mulheres com hirsutismo idiopático(13); em 87% das mulheres com oligomenorreia(13); em 82% das mulheres pré-menopáusicas com diabetes mérito tipo 2(14); em 83% das mulheres com hiperplasia adrenal congênita(15); em 40% das mulheres com história de diabetes mérito gestacional(16); em 26% das mulheres com amenorreia(13); e em 3% de mulheres saudáveis(17).

Desta forma, o padrão morfológico do ovário não é nem necessário nem suficiente para o diagnóstico.

Mulheres com SOP apresentam infertilidade, mas a ocorrência de ovulações esparsas é bem documentada e pode levar a gestações⁵. Ocorre, ainda, maior incidência de abortamentos precoces(18).



Embora não haja estudos controlados que determinem a incidência de obesidade em pacientes com SOP, autores estimam que pelo menos 50% delas sejam obesas(5). Embora sejam mais frequentes em obesas, resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória podem ocorrer também em mulheres com peso normal(19).

A relação entre androgênios e hiperinsulinemia não está clara. É difícil estabelecer se os androgênios levam a aumento da resistência insulínica ou se a hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo. Possivelmente haja contribuição de ambos os fatores.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- E28.0 Excesso de estrógeno
- E28.2 Síndrome dos ovários policísticos
- L68.0 Hirsutismo

4 DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos de SOP foram definidos em 1990 em conferência do Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos (*National Institute of Health - NIH*). São eles(5):

- irregularidade menstrual devido a oligo ou anovulação e
- evidência de hiperandrogenismo quer clinicamente (hirsutismo, acne, alopecia androgênica) quer laboratorialmente (níveis elevados de androgênios séricos).

Em 2003, os critérios diagnósticos foram redefinidos no Consenso de Rotterdam(20), devendo incluir pelo menos 2 dos 3 critérios seguintes, após exclusão de outras causas conhecidas de hiperandrogenismo:

- disfunção ovulatória;
- evidência de hiperandrogenismo clínico (sinais e sintomas) ou laboratorial (concentrações aumentadas de androgênios séricos); ou
- aparência policística dos ovários à ultrassonografia pélvica (volume ovariano acima de 10 cm³ ou presença de 12 ou mais folículos com 0,2 a 0,9 cm).

Críticas aos critérios desse Consenso têm sido feitas, principalmente pela possibilidade de diagnóstico de SOP em paciente sem evidências de hiperandrogenismo(21). Em função disso, mais recentemente, a *Androgen Excess & PCOS Society* passou a recomendar, para o diagnóstico de SOP, que hiperandrogenismo clínico ou laboratorial esteja presente e associado com anovulação ou ovários policísticos(22).

Por outro lado, é necessário fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de hiperandrogenismo feminino, como hiperplasia adrenal, tumores secretores de androgênios, hiperprolactinemia, disfunção tireoidiana e uso de medicamentos. Alguns critérios sugerem causas raras de hirsutismo:

- início abrupto, curta duração (tipicamente menos de 1 ano) ou piora repentina e progressiva do hirsutismo(8);
- início após a terceira década de vida;
- sinais ou sintomas de virilização, incluindo calvície frontal, acne, clitoromegalia, aumento de massa muscular e engrossamento da voz.

A diferenciação com hiperprolactinemia pode ser feita clinicamente uma vez que estas pacientes apresentam poucos sinais de hiperandrogenismo, sendo o diagnóstico confirmado pela dosagem de prolactina sérica. A hiperplasia adrenal congênita de apresentação tardia (também denominada forma não clássica, HAC-NC) pode ser descartada pela medida sérica de 17-hidroxiprogesterona antes ou 60 minutos após injeção de 250 mcg de corticotropina. A prevalência entre mulheres hirsutas varia entre 2% e 10%(23-25). A confirmação do diagnóstico pode ser desnecessária em alguns casos de hirsutismo isolado, uma vez que a resposta terapêutica ao tratamento antiandrogênico é semelhante à de pacientes com hirsutismo idiopático(26). No entanto, nas com irregularidade menstrual e infertilidade, o diagnóstico de hiperplasia adrenal ou sua exclusão têm impacto positivo sobre a decisão da melhor opção terapêutica. Mulheres com tumores secretores de androgênios usualmente apresentam quadro clínico de início abrupto, com hirsutismo rapidamente progressivo, sinais de virilização e amenorreia;



a testosterona sérica costuma ultrapassar 150 ng/dL, e os exames de imagem são necessários para localizar a origem adrenal ou ovariana do tumor(8,27).

Na avaliação de hirsutismo, sugere-se a utilização de escores como o desenvolvido por Ferriman e Gallwey(28), que permite não somente o diagnóstico mas também uma avaliação semiquantitativa, podendo, inclusive, ser utilizada para acompanhamento do tratamento. Este escore pontua de zero (ausência de pelos) a 4 (completamente coberta de pelos) 9 áreas do corpo que são sensíveis ao efeito de hormônios. A soma desta pontuação gera o escore de Ferriman-Gallwey, que tem 8 como ponto de corte para definir hirsutismo – apenas 5% das mulheres pré-menopáusicas apresentam escore superior a 8(8). Dentre as limitações deste escore, destaca-se a possibilidade de ocorrência de grande quantidade de pelos em apenas 1 ou 2 áreas, o que pode não determinar um escore superior a 8 e, ainda assim, ser cosmeticamente relevante(29).

Os exames listados no Quadro 1 são necessários para excluir outras causas de hirsutismo ou rastrear a presença de risco metabólico. Para as dosagens hormonais, devem ser considerados normais os valores de referência do método utilizado.

Quadro 1: Exames para exclusão de outras causas de hirsutismo ou rastrear a presença de risco metabólico

Exame	Valores de referência (*)
Testosterona	Abaixo de 80 ng/dL
17-hidroxiprogesterona	Fase folicular: 0,2 a 1,8 ng/mL Fase lútea: 0,2 a 4,7 ng/mL Fase pós-menopausa: 0,2 a 1,7 ng/mL
Prolactina sérica	4,8 a 23,3 ng/mL
Glicemia de jejum	Abaixo de 100 mg/dL
Glicemia após sobrecarga de 75 g de glicose (para mulheres obesas ou com história familiar de diabetes melito)	Abaixo de 140 mg/dL
Sulfato de deidroepiandrotestosterona (DHEA-S) (em caso de suspeita de tumor adrenal)	Entre 19 e 30 anos: 30 a 780 g/dL Entre 31 e 50 anos: 10 a 380 mcg/dL Pós-menopausa: 30 a 260 mcg/dL
TSH	0,3 a 4,2 mcU/mL
Colesterol total; HDL-colesterol; triglicerídios (para pacientes com suspeita de síndrome metabólica)	Respectivamente, abaixo de 200 mg/dL; acima de 40 mg/dl; abaixo de 150 mg/dL.

(*) Podem variar de acordo com o método utilizado.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste Protocolo as pacientes que apresentarem um dos critérios a seguir discriminados:

- diagnóstico de SOP (NIH - escolhida a definição diagnóstica do NIH por ser mais específica do que a do Consenso de Rotterdam ou *Androgen Excess & PCOS Society*) com irregularidade menstrual e sinais clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, alopecia, acne) ou hiperandrogenemia (níveis séricos aumentados de testosterona); ou
- diagnóstico de hirsutismo idiopático com ciclos regulares e ovulatórios, hirsutismo isolado e ausência de ovários policísticos à ultrassonografia pélvica.

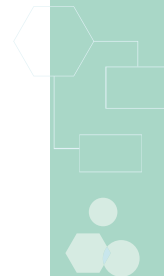
6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo as pacientes que apresentarem outras doenças que causem hirsutismo (tumores produtores de androgênios, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, tireopatias, uso de medicamentos associados com hirsutismo). A hiperplasia adrenal congênita tem protocolo específico do MS.

Pacientes gestantes ou que apresentem hipersensibilidade conhecida aos medicamentos serão também excluídas.

7 CASOS ESPECIAIS

Mulheres com hiperplasia adrenal congênita com manifestação de hirsutismo poderão ser tratados de acordo com os critérios de tratamento deste Protocolo.



8 TRATAMENTO

O tratamento da SOP e hirsutismo baseia-se nos sintomas, na prevenção e no controle de alterações metabólicas e na redução de fatores de risco cardiovasculares relacionados com resistência insulínica, quando houver. Existem várias condutas terapêuticas de acordo com o quadro apresentado, sendo que algumas constituem opções para inúmeras manifestações.

8.1 TRATAMENTO DE ACORDO COM A MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

IRREGULARIDADES MENSTRUAIS

As irregularidades menstruais devem ser tratadas, pois a cronicidade de ciclos anovulatórios está associada ao desenvolvimento de hiperplasia e da neoplasia endometrial(30).

Anticoncepcionais orais (ACO)

Constitui o tratamento usual de primeira linha para pacientes com irregularidades menstruais e alterações dermatológicas, sendo considerado uma forma segura de induzir a regularização dos ciclos menstruais, além de normalizar os níveis de androgênios na maioria dos casos em curto prazo(30).

Recomenda-se a avaliação das pacientes após 3 meses de tratamento, para determinar a eficácia clínica e os níveis de androgênios. Como regra geral, as pacientes devem ser mantidas sob tratamento até que a maturidade ginecológica seja alcançada – usualmente após 5 anos na menarca – ou até que tenha havido perda do excesso de peso(30). Neste momento, a interrupção do tratamento por alguns meses permite avaliar a persistência da irregularidade menstrual e a necessidade de manutenção do tratamento.

Sangramento uterino disfuncional pode ser tratado com progesterona, embora o tratamento com estrogênios possa ser necessário. Nestas situações, estrogênio e progesterona pode ser administrado na forma de ACO (1 comprimido 3 a 4 vezes ao dia), dando-se preferência para as formulações com alta concentração de estrogênios(30). A paciente deve ser orientada sobre a possibilidade de ocorrência de grande sangramento e cólicas quando o tratamento for interrompido. Após, deve ser realizado para prevenção de sangramento disfuncional o tratamento com ACO cíclicos.

Entre as desvantagens do uso de ACO incluem-se a possibilidade de maior dificuldade de perda de peso, a crença por parte da paciente que está curada e o não seguimento do acompanhamento médico, a impossibilidade de gestação e o desconhecimento das consequências a longo prazo sobre a fertilidade(30). Os ACO são também contraindicados para meninas na pré-menarca com baixa estatura que ainda apresentem as epífises ósseas abertas, uma vez que eles contêm doses de estrógenos capazes de inibir o crescimento. Em pacientes com risco para trombose venosa, o uso de ACO deve ser feito com cautela(31). Da mesma forma, os ACO devem ser evitados em pacientes hipertensas, com hipertrigliceridemia ou diabetes.

Progestogênios

Se usados isoladamente podem controlar os sintomas relacionados a ciclos anovulatórios, embora não normalizem os níveis de androgênios nem tratem adequadamente o hirsutismo. Pacientes sexualmente maduras com irregularidades menstruais podem ser tratadas com acetato de medroxiprogesterona durante 10 a 12 dias por mês(31). A resposta adequada se traduz por sangramentos de privação regulares alguns dias após a administração do progestogênio cíclico. Podem ser utilizados em pacientes que não tolerem ou tenham contraindicação ao uso de ACO.

Metformina

Demonstrou pequeno benefício na regularização dos ciclos menstruais quando comparada com placebo em pacientes com SOP, em meta-análise recentemente publicada(32). Comparada com os ACO, a metformina foi menos eficaz na regularização dos ciclos menstruais em outra meta-análise(33).

No entanto, a metformina é uma segunda opção de tratamento do distúrbio menstrual nas pacientes com contraindicação ao uso de ACO e com alterações metabólicas, isoladas ou associadas ao progestogênio.

Agonistas do GnRH

Embora apresentem ação antigonadotrófica similar à dos ACO para tratamento de SOP, não são recomendados, pois determinam um quadro de hipogonadismo em mulheres jovens com consequente



risco de osteoporose, bem como diminuição da qualidade de vida, relacionada aos sintomas climatéricos. Estas pacientes teriam de utilizar concomitantemente análogos, estrogênios e progestogênios, o que dificulta muito a adesão ao tratamento, sem os benefícios adicionais das outras opções terapêuticas, como os ACO ou progestogênios, metformina e antiandrogênios em diferentes associações. Pacientes que não anticoncepcionais orais devem ter contracepção garantida por outros métodos.

HIRSUTISMO E ACNE/ALOPECIA

O tratamento endocrinológico do hirsutismo e seus equivalentes – acne e padrão de alopecia, por exemplo – deve ser realizado em conjunto com tratamentos dermatológicos(30) quando estes não forem eficazes isoladamente. Dentre as medidas, destacam-se depilação (física ou química), epilação (uso de ceras, por exemplo), destruição da papila dérmica (elétrica ou a laser) ou inibição do crescimento capilar(29,30).

Deve ser ressaltado que a melhora do hirsutismo por meio de tratamento endocrinológico não é evidenciada por pelo menos 6-12 meses, devido ao tempo de vida média do pelo, pois o tratamento apenas interrompe a estimulação de crescimento de novos folículos(29,34).

ACO e progestogênios

São efetivos em pacientes com SOP típica, nas quais o hiperandrogenismo é de origem predominantemente ovariana, sendo considerados a primeira estratégia de terapia hormonal(29). Os ACO diminuem os níveis plasmáticos de testosterona por reduzirem os níveis de gonadotrofinas séricas, aumentarem a globulina ligadora de gonadotrofinas (globulina ligadora da testosterona) e diminuir modestamente os níveis de sulfato de deidroepiandrosterona(29,30). O uso de ACO previne a transformação de unidades pilossebáceas em pelos terminais, o que ocorre com a exposição androgênica. A adequação da supressão androgênica pode ser vista já na terceira semana de tratamento(29), embora o efeito clínico possa não ser observado em até 3 meses para acne e em 6 a 9 meses para hirsutismo.

Novos progestogênios, como os desogestrel, gestodeno, norgestimato e drospirenona, podem apresentar menos efeitos androgênicos em termos de perfil lipídico e ser mais efetivos no controle do hirsutismo(29). Em um estudo comparativo entre ACO contendo ciproterona e desogestrel, os resultados mostraram efeito semelhante sobre androgênios séricos e escore de hirsutismo de Ferriman-Galway(35). Entretanto, outros trabalhos verificaram que o acetato de ciproterona tem maior potência antiandrogênica entre os progestogênios(36), e pesquisas mais recentes(37) indicaram que ACO com acetato de ciproterona é de especial utilidade para pacientes com SOP, por ser eficaz no tratamento do hirsutismo e da acne, além de atuar nos transtornos menstruais associados e na disfunção do tecido adiposo em obesas(38). As formulações com dosagem de estrogênios de 30 a 35 mcg podem ser teoricamente mais adequadas para inibir a produção de androgênios, embora não haja estudos comparativos com doses abaixo de 20 e 15 mcg(34). Apesar destas possíveis vantagens, ainda não existem evidências de que os ACO contendo novos progestogênios sejam superiores aos progestogênios usuais, não podendo ser recomendada a escolha de um ACO específico para tratamento das pacientes com SOP.

Antiandrogênios

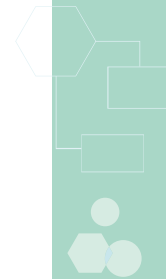
São eficazes para redução do hirsutismo e da acne e, em menor intensidade, da alopecia. Agem revertendo a transformação da unidade pilossebácea a pelo terminal induzida por androgênio(29). O efeito destes agentes não é observado até que o ciclo capilar se complete, podendo demorar de 9 a 12 meses. Na maioria dos casos, os antiandrogênios são administrados conjuntamente com os ACO. Caso sejam utilizados isoladamente, é necessária a prevenção da gestação em mulheres com vida sexual ativa, pois podem acarretar efeitos sobre o feto(30-34). Os principais antiandrogênios estudados são espironolactona, ciproterona, flutamida e finasterida. As duas últimas não são usadas na clínica diária pelos efeitos adversos graves e falta de aprovação, respectivamente.

Espironolactona

É um dos mais potentes e seguros agentes antiandrogênicos e age inibindo a ligação da testosterona em seus receptores(34). Em uma pesquisa realizada, 19 de 20 mulheres com hirsutismo moderado a grave responderam a 200 mg/dia de espironolactona, com início de resposta em 2 meses e pico de efeito em 6 meses(39). O efeito adverso mais comum, irregularidade menstrual, pode ser controlado pela coadministração de ACO ou pelo uso cíclico isolado em 21 dias por mês(29).

Acetato de ciproterona

É um progestogênio com atividade antiandrogênica efetiva no tratamento do hirsutismo tanto isoladamente quanto em combinação com os ACO. Age ligando-se ao receptor androgênico e inibindo a biossíntese de androgênios; além disso, o potente efeito progestogênico que apresenta inibe a secreção de gonadotrofinas que é induzida pela baixa concentração de testosterona. Em um ensaio clínico em que foi feita comparação



com triptorelina e com flutamida, ficou demonstrada redução no escore de hirsutismo de 25% no terceiro mês de tratamento, chegando a 33% no nono mês(40). Em outro estudo que comparou um ACO com ciproterona na sua composição com e sem a coadministração de finasterida, demonstrou-se que ambos os grupos apresentaram redução significativa dos escores de hirsutismo em relação ao basal, com maior diminuição no grupo que recebeu finasterida associada (38% *versus* 48%)(41). No trabalho de Castelo-Branco e colaboradores(42), triptorelina associada a ACO contendo desogestrel e etinilestradiol foi comparada a ACO com ciproterona e etinilestradiol em 48 pacientes com SOP e com hirsutismo grave. Após 1 ano de seguimento, observou-se redução semelhante no escore de hirsutismo (41,9% *versus* 40,5%, respectivamente) e de hormônios sexuais nos dois grupos de tratamento, sem alterações na densidade mineral óssea.

Outra comparação da efetividade dos antiandrogênicos disponíveis foi realizada em dois ensaios clínicos. No primeiro, foram comparados flutamida, finasterida, cetoconazol e ciproterona, que obtiveram taxas de decréscimo do escore de hirsutismo de 55%, 44%, 53% e 60%, respectivamente(43). No outro, foram comparadas espironolactona, flutamida e finasterida, com taxas de resposta semelhantes (redução do escore de hirsutismo de 41%, 39% e 32%, respectivamente). Nesse estudo, o grupo placebo apresentou piora no escore de 5,4%(44).

Assim, pela eficácia semelhante dos antiandrogênicos no tratamento do hirsutismo e pela maior segurança da espironolactona, ela é o representante antiandrogênico recomendado como primeira opção do grupo. Nos casos de contraindicação à espironolactona, deve-se utilizar a ciproterona.

Análogos do GnRH

Apresentam eficácia muito inferior à dos antiandrogênicos e dos ACO na redução de pelos(40,42,45-48). Acarretam, também, deficiência estrogênica e maior risco para osteoporose, o que torna necessário associar estrógenos ou ACO, diminuindo a adesão ao tratamento. Considerando ainda o custo elevado dos análogos do GnRH e o desconforto da administração injetável, seu uso não é indicado para o tratamento do hirsutismo ou mesmo da SOP.

OBESIDADE E RESISTÊNCIA INSULÍNICA

O tratamento da obesidade e da resistência insulínica melhora a hiperandrogenemia e a ovulação em pacientes com SOP, estando a redução de peso sempre indicada para pacientes obesas hiperandrogênicas(49, 50). Medidas não medicamentosas relacionadas com mudanças no estilo de vida (dieta e atividade física regular) devem ser recomendadas.

Agentes que reduzem a insulina e já demonstraram benefício sobre ovulação e níveis de androgênio incluem a metformina(51,52) e, no passado, a troglitazona(53, 54), que foi retirada do mercado por hepatotoxicidade.

Metformina

Eleva a sensibilidade à ação da insulina, diminuindo a produção hepática de glicose e aumentando sua captação periférica. Redução do hiperandrogenismo foi demonstrada em estudo comparado contra placebo(55), embora outro trabalho, que avaliou 14 pacientes, não tenha demonstrado melhora da hiperinsulinemia e do hiperandrogenismo com o uso de merformina por 12 semanas(56). Em uma análise de 11 meninas com SOP que eram oligomenorreicas, a administração de metformina resultou em ciclos menstruais regulares em 10⁵¹. Seu benefício clínico é mais evidente para pacientes que efetivamente diminuem de peso(57). Embora seja ainda necessário realizar estudos com maior duração do tratamento e avaliação de efeitos a longo prazo em mulheres jovens com SOP, metformina pode ser uma alternativa para o tratamento do distúrbio menstrual em pacientes com contraindicações metabólicas para o uso do ACO(54). É importante salientar que, com a utilização de metformina, podem ocorrer ovulação e gestação; assim, é fundamental garantir contracepção nestes casos, principalmente se houver associação com antiandrogênicos(58).

Um estudo metanalítico recente, que avaliou pacientes com SOP, demonstrou redução da relação cintura-quadril e da glicemia com o uso de metformina, em comparação com placebo(32). Outra meta-análise não registrou diferenças no peso ou na glicemia de mulheres tratadas com ACO ou metformina(33). Comparação específica de metformina com ACO contendo ciproterona constatou melhor efeito sobre o perfil metabólico com o uso da metformina e melhor efeito sobre os androgênicos com o emprego do ACO, sendo que ambos, quando associados, foram mais eficazes no tratamento do hirsutismo(59). Várias outras meta-análises apresentam resultados semelhantes(33,60-65).

O tratamento medicamentoso somente deve ser considerado quando as medidas tópicas e



cosméticas do hirsutismo não satisfaçam a paciente ou quando a queixa principal for irregularidade menstrual.

Recomenda-se inicialmente o uso de ACO enquanto a paciente não deseje engravidar. É importante ressaltar que o início da resposta terapêutica, no que se refere a hirsutismo, pode levar até 6 meses para ser observado. Para pacientes sem resposta adequada após 6 meses, a associação de espironolactona ao ACO pode ser feita. A médio prazo, em caso de resposta aquém do desejado, é possível substituir o ACO ou o antiandrogênio por outros medicamentos de diferentes moléculas (por exemplo se usar espironolactona troca por ciproterona).

Redução de peso deve ser recomendada para todas as pacientes que apresentem sobrepeso ou obesidade, por meio de mudanças no estilo de vida (dieta e atividade física). O uso de metformina deve ser considerado para as que mostrem evidências de resistência insulínica ou síndrome metabólica(66).

8.2 FÁRMACOS

Anticoncepcionais hormonais

- Etinilestradiol mais levonorgestrel: comprimidos de 0,03 mg + 0,15 mg

Progestogênios

- Acetato de medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg
- Noretisterona: comprimidos de 0,35 mg

Antiandrogênios

- Espironolactona: comprimidos de 25 e 100 mg
- Ciproterona: comprimidos de 50 mg

Antidiabético/Antiandrogênico

- Metformina: comprimidos de 500 e 850 mg

8.3 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Anticoncepcionais hormonais

- Etinilestradiol mais levonorgestrel: 1 comprimido de 0,03mg + 0,15 mg ao dia por 21 dias/mês. Doses elevadas (3 a 4 comprimidos ao dia) e decrescentes podem ser utilizadas por curtos períodos (4 a 5 dias) para controle de sangramento disfuncional.

Progestogênios

- Acetato de medroxiprogesterona: 1 comprimido de 10 mg ao dia por 10 a 12 dias do ciclo
- Noretisterona: 1 comprimido de 0,35 mg ao dia por 21 dias/mês

Antiandrogênios

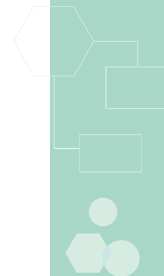
- Espironolactona: 50 mg ou 100 mg, por via oral, em 1 ou 2 vezes ao dia, podendo-se administrar até o máximo de 200 mg/dia
- Acetato de ciproterona: 12,5 mg a 50 mg/dia, por via oral, do 5o ao 25o dia do ciclo menstrual, ou 25 a 50 mg/dia, por via oral, no esquema 21/7 (utilizar por 21 dias e fazer intervalo de 7 dias para o período menstrual), ou 100 mg do 1o ao 10o dia do ciclo “menstrual” em associação com ACO no esquema 21/7

Antidiabéticos

- Metformina: iniciar com 425 mg ou 500 mg, por via oral, antes do jantar; aumentar 425 mg ou 500 mg/semana até o máximo de 1,7 a 2,550 g/dia. Dividir a dose em 2 ou 3 vezes ao dia para melhorar a tolerância.

8.4 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deve ser contínuo. A ocorrência de hiperandrogenismo novamente está associada a até 80% de recorrência de hirsutismo dentro de 6 meses após a suspensão do tratamento(67). A avaliação das pacientes em relação ao uso diário de medicamentos e ao desenvolvimento de hirsutismo, entretanto, varia com o passar da idade e muitas optam por suspender o tratamento. Desejo de engravidar é outra indicação, mesmo que temporária, de suspensão do tratamento..



8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Regularização dos ciclos menstruais (já nos primeiros meses de tratamento);
- Diminuição do volume e distribuição de pelos, acne e outras manifestações androgênicas (após pelo menos 6 meses de tratamento);
- Redução do peso e melhora das manifestações de resistência insulínica.

8.6 EFEITOS ADVERSOS

Os medicamentos são bem tolerados, com baixa ocorrência de efeitos adversos significativos. No início do tratamento, pode haver sintomas gastrointestinais (diarreia e náuseas), que melhoram com o decorrer do uso(30).

Foram relatados efeitos adversos cardiovasculares mínimos quando do uso de ciproterona e estrógeno em terapia para hirsutismo e acne. Em mulheres sob terapia combinada de ciproterona e estrógeno, efeitos adversos no sistema nervoso central têm sido mínimos. Tensão das mamas e galactorreia associadas com hiperprolactinemia foram descritas ocasionalmente em mulheres sob terapia de ciproterona e estrógeno. Náusea, diarreia e indigestão são efeitos adversos relativamente infrequentes. Elevações das transaminases séricas ocorreram em homens e mulheres e vários casos de hepatite foram registrados, sendo alguns deles fatais. O início dos sintomas de hepatite geralmente ocorre vários meses após o início da terapia. Diminuição da libido foi relatada em homens e mulheres tratados com ciproterona associada ao estrógeno(30).

9 MONITORIZAÇÃO

Relacionada ao uso de espironolactona, pode ocorrer hiperpotassemia, devendo haver monitorização de potássio sérico, principalmente no início do tratamento. Como insuficiência renal pode predispor a este efeito, a monitorização da função renal (creatinina sérica) também é recomendada.

A monitorização aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) e de bilirrubinas é recomendada antes do início do tratamento com ciproterona e, após, a cada 3 a 6 meses. Em caso de elevação acima de 3 vezes o valor normal da AST, reavaliar (ou suspender) tratamento.

Avaliações metabólicas (glicemia) a cada 3 a 6 meses e de função renal (creatinina sérica) anual são recomendadas para pacientes que fazem uso de metformina, devendo esta ser suspensa se a depuração endógena da creatinina cair para valores inferiores a 30 mL/kg/min. O tratamento desta alterações fica a critério do médico assistente.

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com suspeita de SOP e hirsutismo devem ser encaminhadas a um serviço especializado em Ginecologia ou Endocrinologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no tratamento.

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

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab 2000 Jul;85(7):2434-8.
2. amanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab 1999 Nov;84(11):4006-11.
3. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998 Sep;83(9):3078-82.

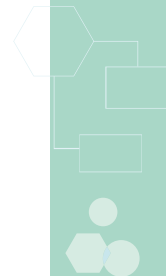


4. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Jan;84(1):38-43.
5. Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. In: Martin K, editor. *UpToDate*. 17.3 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
6. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983 Apr;61(4):403-7.
7. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992 Sep;58(3):487-91.
8. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981 Aug 1;140(7):815-30.
9. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000 Aug;21(4):347-62.
10. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Jan;66(1):165-72.
11. Futterweit W, Krieger DT. Pituitary tumors associated with hyperprolactinemia and polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1979 Jun;31(6):608-13.
12. Higuchi K, Nawata H, Maki T, Higashizima M, Kato K, Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Oct;59(4):714-8.
13. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986 Aug 9;293(6543):355-9.
14. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Jan;52(1):81-6.
15. Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de BR, Grant DB, et al. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990 Oct;33(4):501-10.
16. Koivunen RM, Juutinen J, Vauhkonen I, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS. Metabolic and steroidogenic alterations related to increased frequency of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Jun;86(6):2591-9.
17. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1988 Apr 16;1(8590):870-2.
18. Sagle M, Bishop K, Ridley N, Alexander FM, Michel M, Bonney RC, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *BMJ* 1988 Oct 22;297(6655):1027-8.
19. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989 Sep;38(9):1165-74.
20. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004 Jan;81(1):19-25.
21. Spritzer PM. [Etiological diagnosis of hirsutism and implications for the treatment]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009 Jan;31(1):41-7.
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Amanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009 Feb;91(2):456-88.
23. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 Aug;57(2):320-6.
24. Chetkowski RJ, DeFazio J, Shamoni I, Judd HL, Chang RJ. The incidence of late-onset congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency among hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984 Apr;58(4):595-8.
25. Kuttann F, Couillin P, Girard F, Billaud L, Vincens M, Boucekkine C, et al. Late-onset adrenal hyperplasia in hirsutism. *N Engl J Med* 1985 Jul 25;313(4):224-31.
26. 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 Mar;70(3):642-6.
27. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van d, V. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994 Oct 13;331(15):968-73.

28. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961 Nov;21:1440-7.
29. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000 Aug;21(4):363-92.
30. Rosenfield RL. Treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents. In: Hoppin AG, editor. *UpToDate*. 17.3 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
31. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 May 17;344(20):1527-35.
32. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD003053.
33. Costello M, Shrestha B, Eden J, Sjoblom P, Johnson N. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD005552.
34. Barbieri RL. Treatment of hirsutism. In: Martin K, editor. *UpToDate*. 17.3 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2010.
35. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002 May;77(5):919-27.
36. Schindler AE. Antiandrogenic progestins for treatment of signs of androgenisation and hormonal contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Feb 10;112(2):136-41.
37. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod* 2008 Feb;23(2):231-2.
38. Luque-Ramirez M, varez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Antiandrogenic contraceptives increase serum adiponectin in obese polycystic ovary syndrome patients. *Obesity (Silver Spring)* 2009 Jan;17(1):3-9.
39. Cumming DC, Yang JC, Rebar RW, Yen SS. Treatment of hirsutism with spironolactone. *JAMA* 1982 Mar 5;247(9):1295-8.
40. Pazos F, Escobar-Morreale HF, Balsa J, Sancho JM, Varela C. Prospective randomized study comparing the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin, flutamide, and cyproterone acetate, used in combination with an oral contraceptive, in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 1999 Jan;71(1):122-8.
41. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2001 Mar;75(3):496-500.
42. Castelo-Branco C, Martinez de Osaba MJ, Pons F, Fortuny A. Gonadotropin-releasing hormone analog plus an oral contraceptive containing desogestrel in women with severe hirsutism: effects on hair, bone, and hormone profile after 1-year use. *Metabolism* 1997 Apr;46(4):437-40.
43. Venturoli S, Marescalchi O, Colombo FM, Macrelli S, Ravaioli B, Bagnoli A, et al. A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Apr;84(4):1304-10.
44. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Jan;85(1):89-94.
45. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, Holm G, Janson PO. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1998 Oct;13(10):2706-11.
46. Couzinet B, Le Strat N, Brailly S, Schaison G. Comparative effects of cyproterone acetate or a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Oct;63(4):1031-5.
47. Genazzani AD, Petraglia F, Battaglia C, Gamba O, Volpe A, Genazzani AR. A long-term treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist plus a low-dose oral contraceptive improves the recovery of



- the ovulatory function in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997 Mar;67(3):463-8.
48. Cicek MN, Bala A, Celik C, Akyurek C. The comparison of clinical and hormonal parameters in PCOS patients treated with metformin and GnRH analogue. *Arch Gynecol Obstet* 2003 Jun;268(2):107-12.
 49. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 Jan;68(1):173-9.
 50. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Apr;84(4):1470-4.
 51. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Adolesc Health* 2001 Sep;29(3):160-9.
 52. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1555-9.
 53. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, Yamamoto Y, Kurabayashi T, Tanaka K. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999 Feb;71(2):323-7.
 54. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Apr;86(4):1626-32.
 55. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996 Aug 29;335(9):617-23.
 56. Ehrmann DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, Polonsky KS. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 Feb;82(2):524-30.
 57. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003053.
 58. Cosma M, Swiglo BA, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, et al. Clinical review: Insulin sensitizers for the treatment of hirsutism: a systematic review and metaanalyses of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr;93(4):1135-42.
 59. Jing Z, Liang-Zhi X, Tai-Xiang W, Ying T, Yu-Jian J. The effects of Diane-35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2008 Oct;24(10):590-600.
 60. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009 Jan;15(1):57-68.
 61. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008 Apr;111(4):959-68.
 62. Moll E, van d, V, van WM. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007 Nov;13(6):527-37.
 63. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, Sjoblom P. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2007 May;22(5):1200-9.
 64. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2004 Nov;19(11):2474-83.
 65. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Oct 25;327(7421):951-3.
 66. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16;285(19):2486-97.
 67. Kokaly W, McKenna TJ. Relapse of hirsutism following long-term successful treatment with oestrogen-progestogen combination. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 Mar;52(3):379-82.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CIPROTERONA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciproterona**, indicada para o tratamento da **síndrome de ovários policísticos e hirsutismo/acne**.

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

Assim, declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- regularização dos ciclos menstruais (já nos primeiros meses de tratamento);
- diminuição da quantidade de pelos (após pelo menos 6 meses de tratamento);
- redução do peso e melhora das manifestações de resistência insulínica.

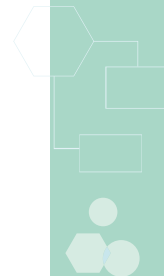
Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso deste medicamento:

- contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejem engravidar;
- contraindicado em mulheres que estão amamentando;
- contraindicado em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco;
- efeitos adversos cardiovasculares mínimos com o uso de ciproterona e estrógeno como terapia de hirsutismo e acne;
- efeitos adversos sobre o sistema nervoso central mínimos em mulheres sob terapia combinada de ciproterona e estrógeno;
- ocasionalmente tensão das mamas e galactorreia associadas com hiperprolactinemia em mulheres sob terapia de ciproterona e estrógeno;
- diminuição da libido em mulheres tratadas com ciproterona associado ao estrógeno;
- efeitos adversos relativamente infrequentes: náusea, diarreia e indigestão;
- elevação das transaminases/alaninotransferases séricas pode ocorrer em homens e mulheres, tendo sido relatados vários casos de hepatite, alguns dos quais fatais, tendo os sintomas de hepatite se manifestado geralmente vários meses após o início da terapia;
- risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com o aumento da dose.

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

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

() Sim () Não



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

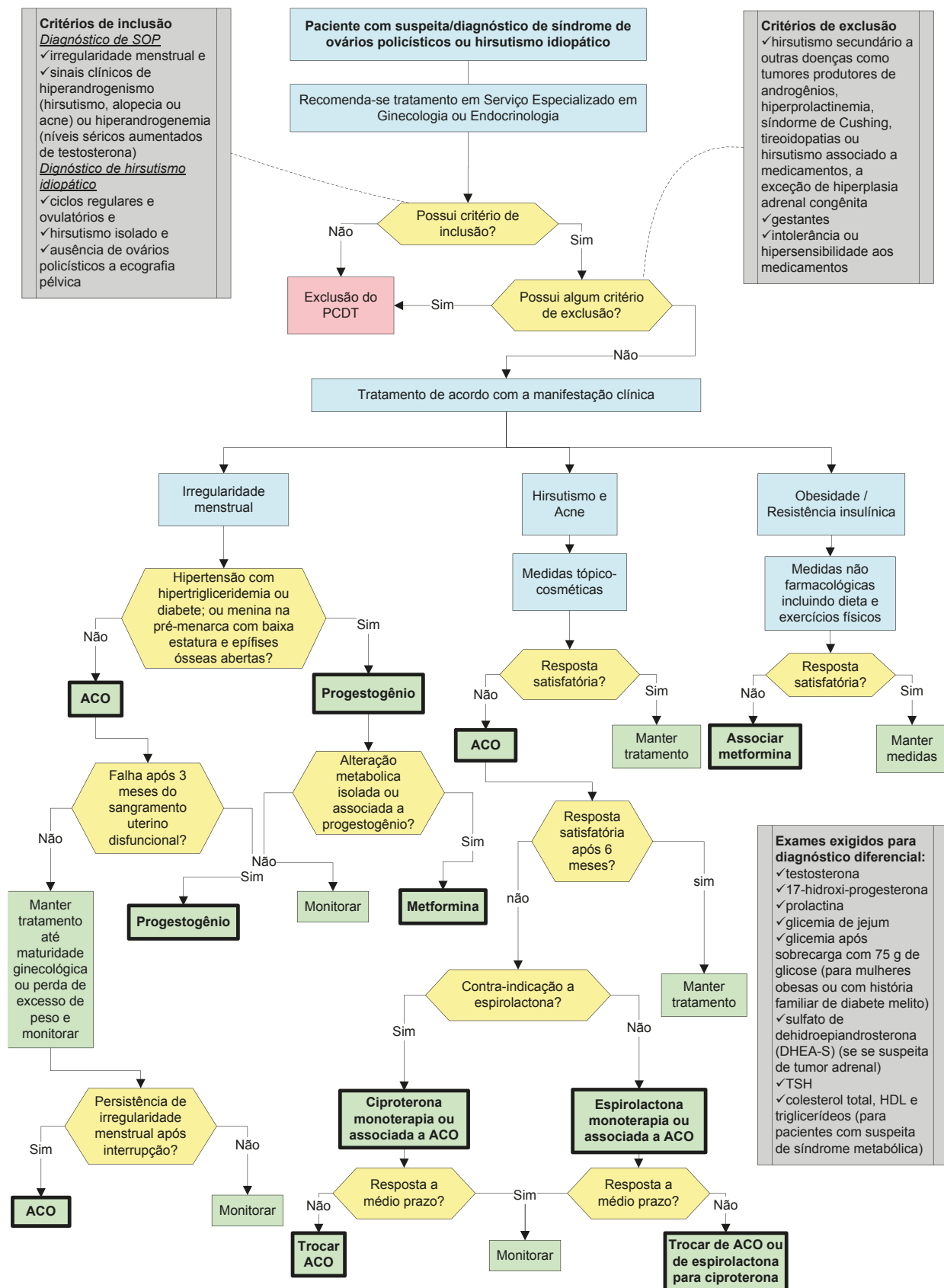
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

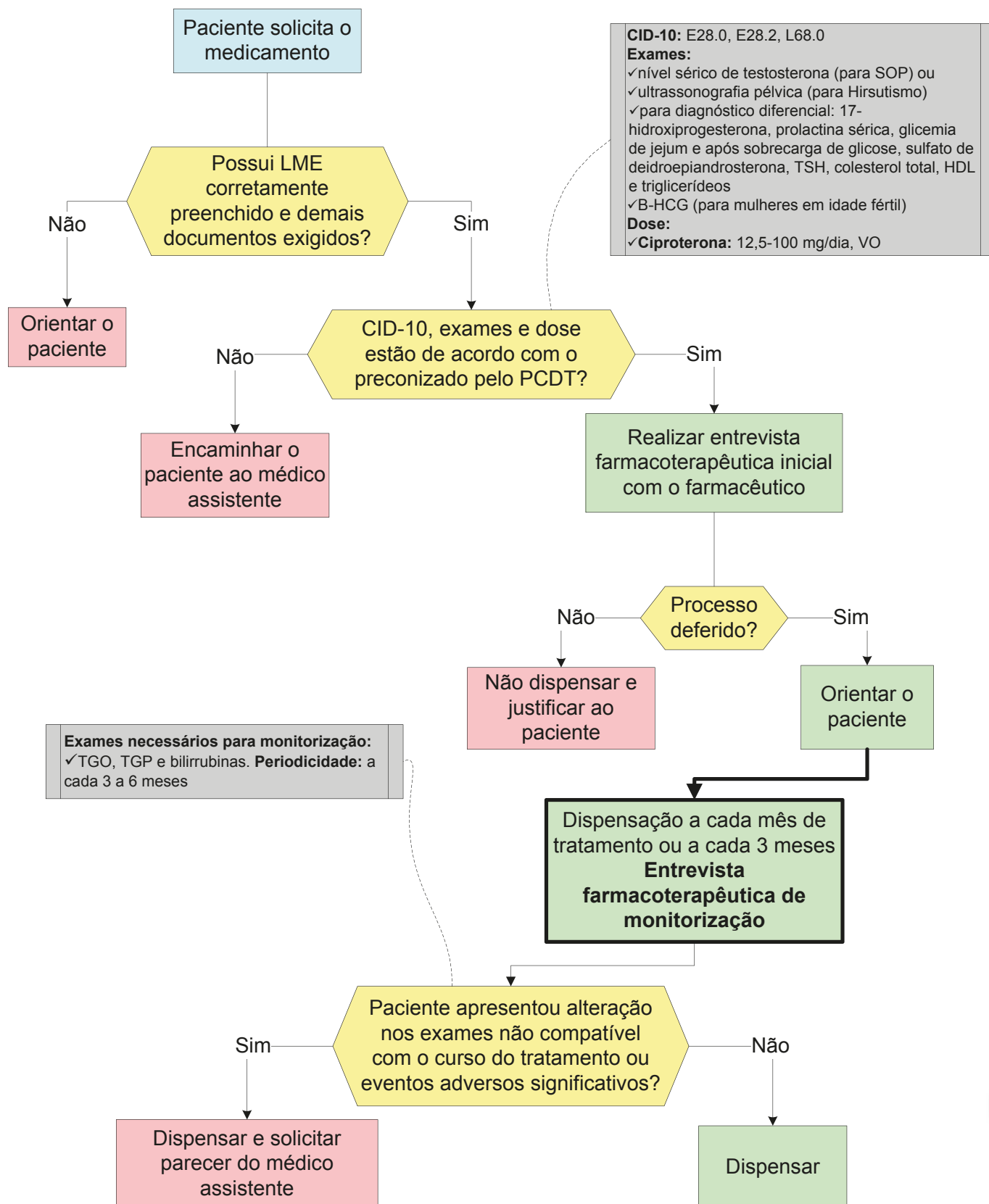


FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

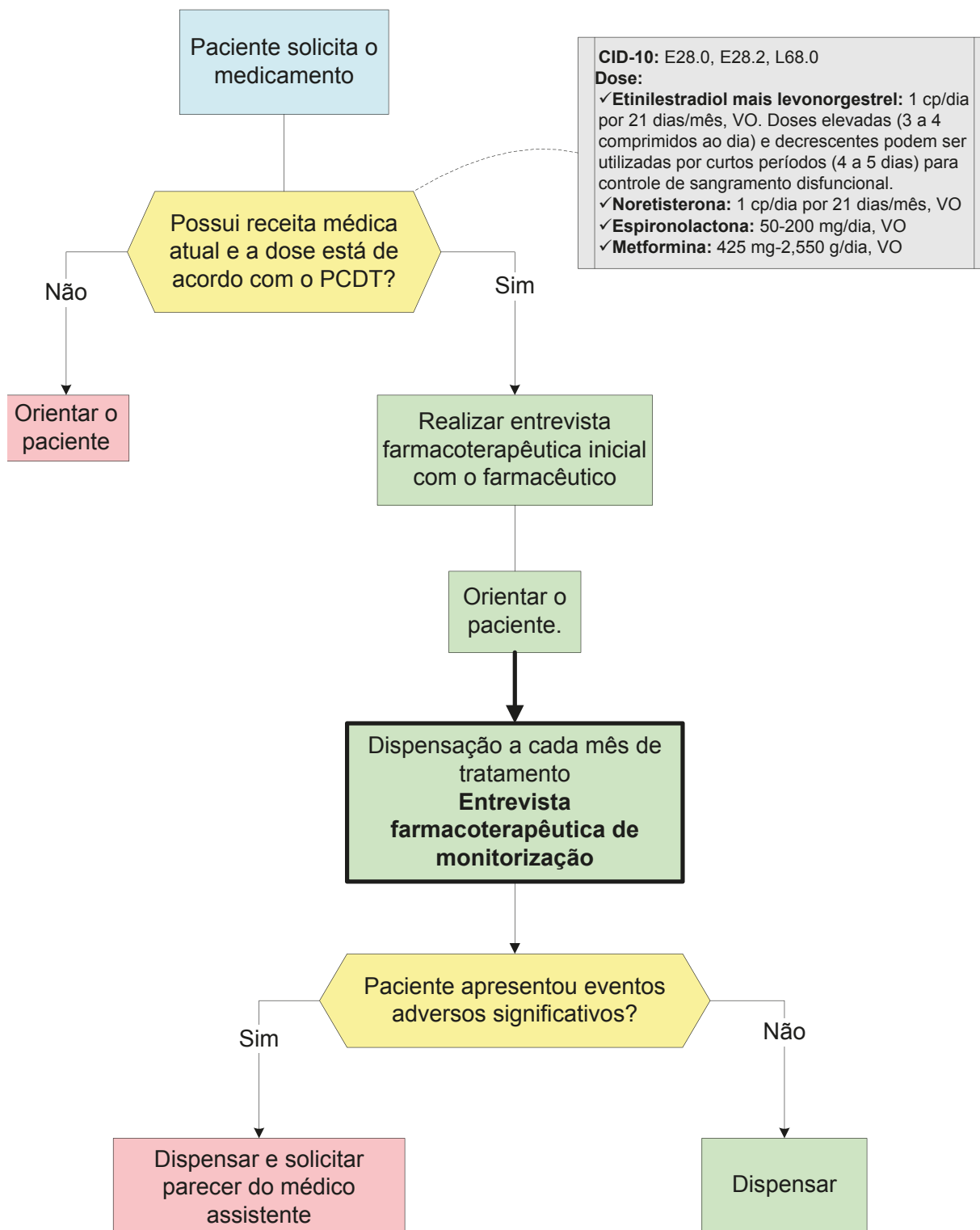
SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP) E HIRSUTISMO/ACNE

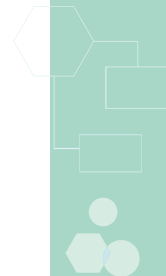


FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CIPROTERONA SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP) E HIRSUTISMO/ACNE



**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE ETINILESTRADIOL+LEVONORGESTREL,
NORETISTERONA, MEDROXIPROGESTERONA, ESPIRONOLACTONA E METFORMINA
SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP) E HIRSUTISMO/ACNE**





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA**SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP) E HIRSUTISMO/ACNE****1 DADOS DO PACIENTE**

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais os tratamentos já realizados para síndrome de ovários policísticos? Quando? _____

2.2 Tem histórico familiar de síndrome de ovários policísticos ou hirsutismo/acne?

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

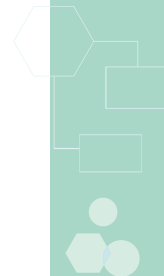
☐ não☐ sim → Quais? _____

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

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

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Para ciproterona

	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data prevista					
Data					
TGO					
TGP					
Bilirrubinas					

Para espironolactona

	Inicial									
Data prevista										
Data										
Potássio sérico										
Creatinina sérica										

Periodicidade dos exames a critério médico

Para metformina

	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data prevista					
Data					
Glicemia					
Creatinina sérica		XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	

3.1 Apresentou exames com alterações significativas?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos Adversos-Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS (SOP) E HIRSUTISMO/ACNE**

☐ CIPROTERONA ☐ ETINILESTRADIOL+LEVONORGESTREL ☐ NORETISTERONA ☐ MEDROXIPROGESTERONA
☐ ESPIRONOLACTONA ☐ METFORMINA

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença que afeta as mulheres, sendo caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas incluindo aparecimento de espinhas, perda de cabelo, aumento da quantidade e crescimento de pêlos (por exemplo, sobre os lábios e na volta dos mamilos) e ciclos menstruais irregulares. Também pode causar obesidade e diabetes.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas da doença, com regularização da menstruação, diminuição dos pêlos e espinhas, bem como redução do peso.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

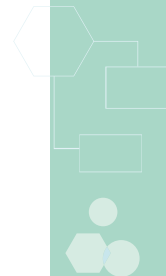
- Tome os comprimidos sem mastigar com ajuda de um líquido, durante ou após as refeições. Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose dobrada para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como diarreia, náuseas, vômitos, gases, irritabilidade, boca seca, dificuldade para engolir, visão turva, dores de cabeça e sensibilidade aumentada nos mamilos.
- Se sentir algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com seu médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, 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.



7 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo o medicamento.

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 DO SUS



SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS

Portaria SAS/MS nº 1.320, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram utilizados como estratégia de busca as expressões “Primary Nephrotic Syndrome”[MeSH] e “Drug Therapy”[MeSH], restringindo-se para artigos em humanos. No Pubmed/Medline, foram encontrados 405 artigos e no Embase 729 artigos. Em pesquisa adicional, utilizando-se a mesma estratégia de busca, mas limitando-se o tipo de artigo “Clinical Trial”, “Meta-Analysis”, “Practice Guideline” e “Randomized Controlled Trial”, foram encontrados 70 artigos. Desses, foram retirados 19, pois incluíam pacientes com síndrome nefrótica de causa secundária. Os 51 artigos restantes foram então utilizados como referências bibliográficas para a presente revisão.

Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de interesse para a elaboração deste Protocolo foram incluídos no texto. Também foi consultado o livro UpToDate, versão 17.3, disponível no site www.uptodateonline.com (com acesso em 10/10/2009), bem como livros-texto e artigos não indexados.

Em 18/10/2013 foi realizada atualização da busca. Na base Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “nephrotic syndrome”[MeSH] e “Drug Therapy”[MeSH], com os limites: meta-análise, estudo clínico controlado, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática, estudos em humanos e em adultos, Foram obtidos 5 resultados. Desses, dois foram selecionados para avaliação e os demais, excluídos.

Na base EMBASE, utilizando-se o termo de busca “nephrotic syndrome” e limitando-se para revisões sistemáticas, revisões da Cochrane, meta-análises, estudos clínicos controlados e ensaio clínico randomizado, em humanos e adultos, foram obtidos 31 resultados; desses, dois haviam sido localizados via Pubmed, 27 foram excluídos, e dois foram selecionados para leitura.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se o termo de busca “nephrotic syndrome”, obtiveram-se 5 resultados; nenhum foi selecionado.

Foram excluídos estudos com crianças (menores de 19 anos), cuja metodologia não correspondia aos critérios de busca, estudos com menos de 6 meses de duração, estudos com desfechos puramente laboratoriais, estudos que avaliaram terapêuticas não registradas no Brasil, bem como estudos cujos resultados foram inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação clínica. Na atualização da busca foi incluído um estudo, sendo um ensaio clínico randomizado.

2 INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia(1). Proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas.

A síndrome nefrótica acomete tanto adultos quanto crianças, sendo causada por doenças primariamente renais (síndrome nefrótica idiopática ou primária) ou por diversas outras doenças (síndrome nefrótica secundária). A síndrome nefrótica primária ou idiopática é a mais frequente tanto em adultos quanto em crianças. Em adultos, apenas 20%-25% dos casos são de síndrome nefrótica secundária (diabetes melito, lúpus eritematoso sistêmico, amiloidose, infecções bacterianas e virais, neoplasias, medicamentos, entre outros)(2,3).

As doenças renais que causam síndrome nefrótica primária são glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e mais raramente glomerulonefrite por IgA (GNIgA).

Segundo dados internacionais, os principais tipos histológicos de glomerulonefrite que se manifestam

Consultores: Francisco José Veríssimo Veronese, José Vanildo Morales, Elvino José Guardão Barros, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Heber Dobis Bernarde e Ricardo de March Ronsoni

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

por síndrome nefrótica primária em adultos são GESF (35%) e GNMI (33%)(4). Atualmente, a GESF mostra uma incidência crescente e suplantou a da GNMI conforme relatado em algumas séries de casos.

Dados de um ambulatório de referência de um hospital terciário no sul do Brasil mostraram que, no período de 1990 a 2007, foram diagnosticados 309 casos de síndrome nefrótica em pacientes com mais de 14 anos de idade, dos quais 219 (71%) tinham síndrome nefrótica primária, cuja distribuição dos tipos histológicos foi: GESF (45,6%), GNMI (28,3%), AGM (11,9%), GNMP (11,9%) e GNlgA (2,3%)(5).

Nas fases iniciais da síndrome nefrótica, as principais complicações são infecções, trombose venosa ou arterial e insuficiência renal aguda. Pacientes que não respondem ou não utilizam os protocolos de tratamento específicos da glomerulonefrite podem permanecer durante meses ou anos em “estado nefrótico” sob risco de desenvolver tais complicações. Adicionalmente, outras complicações podem ocorrer, como hiperlipidemia, desnutrição, insuficiência renal crônica pela má evolução da glomerulonefrite, alteração de várias funções endócrinas e distúrbios hidroeletrólíticos, entre outras(6,7).

As principais infecções bacterianas que acometem pacientes nefróticos são peritonite espontânea, infecções cutâneas e pneumonia(1,2). Complicações tromboembólicas, principalmente trombose venosa, são vistas em até 40% dos pacientes adultos(7). As mais frequentes são trombose de veia renal (29%), tromboembolia pulmonar (17%-28%) e trombose venosa profunda de membros inferiores (11%), podendo ocorrer ainda em outros leitos vasculares. A trombose arterial também se verifica em adultos, sendo o acidente vascular cerebral isquêmico uma complicação com elevada morbimortalidade(8).

Em adultos, a presença de síndrome nefrótica aumenta o risco de doença arterial coronariana em quatro vezes em relação a controles pareados para idade e sexo(9).

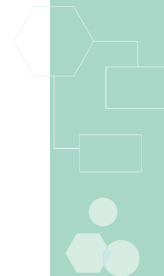
Insuficiência renal nos pacientes com síndrome nefrótica pode ocorrer de forma aguda ou em função da evolução progressiva da doença renal intrínseca. Entre as possíveis causas de insuficiência renal aguda encontram-se hipovolemia, que pode ser devida ao uso de diuréticos, emprego de medicamentos nefrotóxicos e, mais raramente, trombose de veias renais(10).

A evolução para insuficiência renal crônica (IRC) depende do tipo histológico da doença primária renal e da resposta ao tratamento. Em torno de 50% dos pacientes com GESF ou GNMP evoluem para IRC em 10 anos, havendo ainda a possibilidade de recorrência nos pacientes submetidos a transplante renal(11,12). Nos casos de GNMI, observa-se remissão espontânea em 20%-30% dos casos e outros 20%-40% evoluem para IRC em 5 a 10 anos. O tipo AGM raramente evolui para IRC progressiva(11, 12). Entretanto, independentemente do tipo histológico, pacientes com proteinúria nefrótica (acima de 3,5 g/dia) têm risco 35% maior de evoluir para IRC em 2 anos quando comparados a pacientes com proteinúria não nefrótica (abaixo de 2,0 g/dia), nos quais o risco é de apenas 4%. A lesão estrutural do rim é atribuída à passagem das proteínas pelo mesângio glomerular e pelo interstício renal que, associado a alterações da hemodinâmica glomerular, a secreção de citocinas e a fatores de crescimento, resulta em glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular progressivas(13).

A identificação dos fatores etiológicos e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- N04.0 Síndrome nefrótica - anormalidade glomerular minor
- N04.1 Síndrome nefrótica - lesões glomerulares focais e segmentares
- N04.2 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite membranosa difusa
- N04.3 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa
- N04.4 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite proliferativa endocapilar difusa
- N04.5 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite mesangiocapilar difusa
- N04.6 Síndrome nefrótica - doença de depósito denso
- N04.7 Síndrome nefrótica - glomerulonefrite difusa em crescente
- N04.8 Síndrome nefrótica – outras



4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de síndrome nefrótica é feito por critérios clínicos, laboratoriais e por exame histopatológico de material de biópsia renal. Em adultos, uma análise clínica e laboratorial criteriosa permite diagnosticar até 25% dos casos como síndrome nefrótica secundária(1,2,6).

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O achado clínico mais característico é edema, que se apresenta inicialmente de forma insidiosa, evoluindo posteriormente para edema generalizado. Na fase inicial, algumas manifestações clínicas decorrem de complicações comuns, como perda aguda da função renal, fenômenos tromboembólicos e infecções(6).

Na avaliação inicial, a história e o exame clínico bem elaborados permitem levantar suspeitas de potenciais causas secundárias, como diabetes, lúpus, infecções virais ou bacterianas, uso de medicamentos, neoplasias, etc.

4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Proteinúria nefrótica: excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas. A relação proteína/creatinina em amostra aleatória de urina igual ou acima de 3 tem sensibilidade em torno de 90%, em qualquer nível de função renal, para o diagnóstico de “proteinúria nefrótica”(14-17).
- Hipoproteinemia: albumina sérica abaixo de 3 g/dL.
- Dislipidemia: elevação dos níveis de colesterol total ou do colesterol de baixa densidade (LDL) ou de triglicerídios, presente na grande maioria dos pacientes nefróticos.
- Diagnóstico histopatológico: em todos os casos de síndrome nefrótica primária e na maioria dos casos de síndrome nefrótica secundária, a punção biópsia renal percutânea deve ser feita, pois o exame histopatológico define, além da etiologia, o planejamento terapêutico e o prognóstico.

4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Outros exames são necessários para excluir condições ou doenças sistêmicas subjacentes, como diabetes melito, hepatites virais, soropositividade para HIV, sífilis e colagenoses, como lúpus eritematoso sistêmico, crioglobulinemia e vasculites sistêmicas ANCA positivas (granulomatose de Wegener, poliarterite microscópica). Como o diagnóstico definitivo da glomerulopatia é estabelecido pelo exame histopatológico de material obtido por biópsia renal, é necessária a realização de hemograma, de provas de coagulação e de exame de imagem renal pré-biópsia. O exame comum de urina é fundamental para estabelecer a atividade da doença. Seguem-se os exames que contemplam o diagnóstico daquelas condições ou doenças: hemograma, plaquetas, creatinina sérica, glicemia, exame comum de urina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, anti-HIV, HBsAg, anti-HCV, VDRL, fator antinuclear, anti-DNAs, complemento (C3, C4), crioglobulinas, anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCAc e ANCAp) e ultrassonografia renal.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para uso de prednisona (18-25)

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que apresentarem os dois seguintes critérios:

- síndrome nefrótica definida pela presença de edema, dislipidemia e excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m² de superfície corporal em 24 horas ou acima de 50 mg/kg de peso em 24 horas ou índice proteína/creatinina (IPC) em amostra aleatória de urina acima de 3; e
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI), alterações glomerulares mínimas ou lesões mínimas (AGM), glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) ou glomerulonefrite por IgA (GNIgA).



Para o uso de ciclofosfamida e de ciclosporina serão necessários apresentar, também, um dos seguintes critérios abaixo:

Para uso de ciclofosfamida(18-25):

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com pelo menos um dos seguintes: ocorrência de recidivas frequentes, dependência do uso de corticosteroides, resistência ou intolerância ao tratamento inicial com prednisona conforme Tabela 1.
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI) em pacientes com médio ou alto risco de progressão para insuficiência renal, isto é, proteinúria de 24 horas igual ou acima de 4 e 8 g respectivamente(23);
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e uma forma rapidamente progressiva da glomerulonefrite (declínio de mais de 50% da taxa de filtração glomerular, ao longo de dias ou semanas, geralmente em associação a manifestações de síndrome nefrítica aguda)(25); ou
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de nefropatia por IgA e uma forma rapidamente progressiva da glomerulonefrite (conforme acima).(25)

Para uso de ciclosporina (21, 23-26):

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com dependência ou resistência, ou efeitos colaterais como uso de corticosteroides, ou com recidivas frequentes (ver Tabela 1.);
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI) em pacientes com médio ou alto risco de progressão para insuficiência renal, isto é, proteinúria de 24 horas igual ou acima de 4 e 8 g respectivamente (23, 25-28); ou
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e resistência ao tratamento com prednisona (25);

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

Para uso de prednisona e metilprednisolona:

- Hipersensibilidade ou contraindicações a prednisona; ou
- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo.

Para uso de ciclosporina:

- Neoplasia maligna em atividade;
- Hipertensão arterial não controlada;
- Taxa de filtração glomerular abaixo de 40 ml/min /1,73 m² de superfície corporal;
- Hipersensibilidade ou contraindicações a ciclosporina; ou
- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo.

Para uso de ciclofosfamida:

- Gestação;
- Qualquer uma das evidências de disfunção da medula óssea: a) contagem de leucócitos abaixo de 3.000/mm³; b) neutrófilos abaixo de 1.500/mm³; ou c) plaquetas abaixo de 100.000/mm³;
- Hipersensibilidade ou contraindicações aos medicamentos; ou
- Impossibilidade de adesão e de acompanhamento contínuo.

7 CASOS ESPECIAIS

Os casos especiais compreendem situações a respeito da doença ou do tratamento em que a relação risco/benefício deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico prescritor, nas quais um comitê de médicos especialistas em nefrologia, nomeado pelo gestor estadual, poderá ou não ser consultado para decisão final

(por exemplo: idosos, gestantes, pacientes muito imunossuprimidos, pacientes com infecções virais, pacientes com neoplasia maligna em atividade, pacientes com rim único, coagulopatias ou outras contraindicações relativas a procedimentos diagnósticos como a biópsia renal).

8 TRATAMENTO

O tratamento da síndrome nefrótica consiste de medidas gerais e de medidas específicas, selecionadas de acordo com o tipo de doença primária renal. As medidas gerais incluem restrição de sal, uso judicioso de diuréticos para tratamento do edema, de inibidores da enzima conversora da angiotensina para redução da proteinúria, de estatinas para tratamento da dislipidemia conforme protocolo específico do Ministério da Saúde e anticoagulação no caso de fenômenos tromboembólicos(26,7).

O tratamento da doença primária renal será definido a partir do resultado da biópsia renal e fundamenta-se no emprego de corticosteroide e outros medicamentos imunossupressores. Os critérios de avaliação da resposta ao tratamento estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Resposta ao Tratamento da Síndrome Nefrótica em Pacientes Adultos

Tipo de Resposta	Crítérios Clínicos e Laboratoriais
1. Total ou completa	Desaparecimento do edema, normalização da albumina sérica e dos lipídios séricos, proteinúria de 24 horas abaixo de 0,3 g/1,73 m ² SC ou IPC abaixo de 0,3 em amostra aleatória.
2. Parcial	Desaparecimento do edema, normalização da albumina e dos lipídios, proteinúria de 24 horas entre 0,3-3,5 g/1,73 m ² SC ou IPC em amostra aleatória.entre 0,3-3 (ou redução de 50% do valor basal).
3. Resistência	Persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas igual ou acima de 3,5 g/1,73m ² SC ou IPC em amostra aleatória igual ou acima de 3 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteroide.
4. Recidiva	Após resposta parcial ou total, aparecimento de novo surto nefrótico (frequente: 2 recidivas em 6 meses ou 4 recidivas em 12 meses).
5. Dependência ao corticosteroide	Duas ou mais recidivas durante o período de redução da dose do corticosteroide, ou duas recidivas consecutivas, ocorrendo em 2 semanas do término da corticoterapia.

SC = superfície corporal

IPC = índice proteinúria/creatininúria em amostra de urina

O tratamento é definido conforme o diagnóstico histopatológico.

Glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)

A opção terapêutica inicial é prednisona, com índices de resposta (remissão parcial ou total da proteinúria) de 40%-50% em estudos de séries de casos, sendo que a falha na resposta está associada a maior risco de evolução para insuficiência renal crônica(19,20). Em caso de recidiva, pode-se empregar novo curso de corticosteroide. Nos casos de recidivas frequentes, resistência ao tratamento com corticosteroide, dependência do corticosteroide ou efeitos colaterais que limitem seu uso, estão indicadas ciclosporina ou ciclofosfamida; nesses casos recomenda-se a redução de dose do corticosteroide para no máximo 15 mg/dia. Ensaio clínico randomizado que comparou a associação ciclosporina e prednisona contra placebo e prednisona, houve aumento significativo na taxa de remissão (12% de remissão completa e 57% de remissão parcial comparados a 4% de remissão parcial no grupo placebo), além da prevenção do declínio da função renal(21). No entanto, a taxa de recidiva após a suspensão do tratamento foi elevada, em torno de 60%, dado que também foi verificado em outros estudos (19,25). Em relação ao tratamento da GESF, o índice de remissão da proteinúria elevou-se significativamente após o prolongamento do uso da prednisona de 8-12 para no mínimo 16 semanas, pois pacientes adultos em geral respondem mais tardiamente do que crianças. (25,29).



Glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI)

A variabilidade da história natural da glomerulonefrite membranosa idiopática e os resultados de diferentes ensaios clínicos tornam seu tratamento um tema controverso. Em ensaios clínicos randomizados, não houve evidência de benefício do uso isolado de prednisona em relação à remissão ou redução do risco de desenvolvimento de insuficiência renal, mesmo quando avaliados conjuntamente em meta-análise(30-33).

O tratamento com clorambucil e prednisona em meses alternados, durante 6 meses, foi avaliado em ensaio clínico randomizado que demonstrou maior taxa de remissão e de preservação da função renal em relação ao grupo controle, com um seguimento médio de 31 meses(34). No seguimento posterior, ao longo de 10 anos, a probabilidade de remissão parcial ou completa foi de 83% no grupo tratado e de 38% no grupo controle, e a probabilidade de sobrevida sem diálise foi de 92% no grupo tratado e de 62% no grupo controle(35). Em outro estudo, o tratamento com clorambucil e prednisona foi superior ao com prednisona isolada quanto à indução de remissão; no entanto, após 4 anos, não houve diferença significativa entre os grupos(36,37). Os mesmos autores compararam posteriormente o uso de clorambucil ou ciclofosfamida em associação com prednisona(22). Não foi encontrada diferença significativa em relação à taxa de remissão ou ao nível de função renal, mas houve menor incidência de efeitos adversos com ciclofosfamida (4,5%) em relação a clorambucil (12%), o que torna ciclofosfamida o citotóxico mais indicado atualmente quando corticosteroide alternado com um medicamento citotóxico por 6 meses é prescrito, conduta adotada por este PCDT para os casos de médio ou alto risco de progressão para insuficiência renal. Outros estudos, porém, não mostraram benefícios com a utilização de fármacos de ação citotóxica(37,38).

Em duas meta-análises, a utilização de ciclofosfamida foi associada a maior taxa de remissão, mas não foi observada diferença significativa em relação à preservação da função renal(33-39). Ensaio clínico randomizado comparou o início precoce de imunossupressão (ciclofosfamida por 12 meses e corticosteroides) ao início após sinais de deterioração da função renal em pacientes de alto risco para insuficiência renal crônica terminal. Observou-se redução da duração da fase nefrótica, mas não houve benefício sobre a preservação da função renal, de forma que a decisão sobre o início precoce deve ser individualizada.(40)

O uso da ciclosporina em pacientes com glomerulonefrite membranosa sem resposta à terapia com corticosteroide foi avaliado em ensaio clínico randomizado(27). O grupo que recebeu ciclosporina e prednisona apresentou maior taxa de remissão em relação ao grupo prednisona e placebo, sem diferença em relação à função renal.

Revisão recente sobre o tema(26) concluiu que os tratamentos da nefropatia membranosa idiopática apresentam problemas como: a) não serem efetivos em todos os pacientes; b) resultarem mais em remissão parcial do que total da proteinúria; c) apresentarem uma proporção significativa de efeitos adversos; e d) mostrarem uma ocorrência significativa de recidivas após a interrupção do tratamento. Entretanto, a taxa de remissão parcial ou completa da síndrome nefrótica por glomerulonefrite membranosa atingiu até 83% em estudo de série de casos(35).

Alterações glomerulares mínimas ou lesões mínimas (AGM)

Há poucos estudos sobre o tratamento das alterações glomerulares mínimas em adultos. A seleção dos fármacos e a base científica para sua indicação no adulto têm como referência os estudos realizados em crianças que apresentam síndrome nefrótica idiopática (mais de 90%), a maioria por lesões mínimas. Segue-se então a mesma linha de tratamento adotada em nefrologia pediátrica(18). A opção inicial é prednisona, mas, para pacientes adultos, o critério de corticorresistência só fica estabelecido após 16 semanas de tratamento em doses plenas(25).

As ciclofosfamida e ciclosporina estão indicadas para os casos de recidivas frequentes, resistência, dependência ou efeitos colaterais com o tratamento com prednisona em dose máxima de até 15 mg/dia(41,2). O uso desses imunossupressores na corticorresistência ou corticodependência tem baixo nível de evidência a seu favor, mas pode ser justificado diante da tendência de progressão para insuficiência renal crônica na ausência de controle da síndrome nefrótica(25,42,43).



Glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)

Os estudos sobre tratamento da GNMP primária são por demais heterogêneos e envolvem pequeno número de pacientes. A incidência da doença é menor do que a dos demais tipos apresentados anteriormente. Os estudos divergem em relação aos tipos de GNMP incluídos, à idade dos pacientes, às definições de resposta ao tratamento, duração do tratamento e ao tempo de seguimento(25).

O tratamento inicial da glomerulonefrite membranoproliferativa idiopática em adultos envolve o uso de prednisona ou da associação de ácido acetilsalicílico (AAS) e dipiridamol. Inexistem estudos controlados sobre o uso da prednisona em adultos. Sua utilização está baseada em estudos em crianças, nos quais foi demonstrada melhora da proteinúria e da função renal(44,45).

A associação de AAS e dipiridamol foi avaliada em ensaio clínico randomizado contra placebo que evidenciou melhora da proteinúria e preservação da função renal ao longo de 1 ano de tratamento(46). Em outro estudo, com 3 anos de seguimento, houve melhora da proteinúria sem evidência de benefício quanto à função renal(47). Entretanto, a avaliação conjunta dos estudos não mostra um benefício consistente em relação à preservação da função renal (48), embora possa haver redução do grau de proteinúria. Assim, não é recomendado o uso de AAS e dipiridamol como terapia alternativa ao corticosteróide na GNMP.

O tratamento com ciclosporina e ciclofosfamida foi relatado em estudos de séries de casos, com e sem associação com prednisona, com melhora da proteinúria e da função renal, mas o nível de evidência é baixo até o momento, sendo reservado aos casos graves de progressão rápida(49,50).

O conjunto das evidências atuais sugere que o impacto do tratamento com prednisona na GNMP sobre a função renal a longo prazo é pequeno, podendo ocorrer eventos adversos importantes (por exemplo: infecções, leucopenia, maior incidência de sangramento com os antiadesivos plaquetários). Quando a GNMP tem uma apresentação rapidamente progressiva, a ciclofosfamida pode ser utilizada, em associação com corticosteroides(6,25).

Nefropatia (glomerulonefrite) por IgA com síndrome nefrótica (GNIgA)

A nefropatia por IgA pode ter várias formas de apresentação, sendo as mais comuns “alterações urinárias assintomáticas” ou “hematúria macroscópica recorrente”. Mais raramente pode se apresentar como “glomerulonefrite rapidamente progressiva” (“glomerulonefrite crescêntica”), “insuficiência renal aguda” e “síndrome nefrótica”. Nesta última, apenas 3%-5% dos casos são nefropatia por IgA, sendo mais comum em crianças e adolescentes(1,2,5,6). Existem vários protocolos disponíveis para o tratamento(25), desta nefropatia, mas se aplicam apenas ao tratamento dos pacientes com síndrome nefrótica.

Ensaio clínico randomizado mostrou benefício do uso prolongado de corticosteroide em pacientes com síndrome nefrótica por GNIgA e alterações histológicas leves ao exame histopatológico do material de biópsia(51, 52). Nesta situação, o uso de corticosteroides está indicado, ao contrário da controvérsia que existe quando as alterações glomerulares já estão em estágios mais avançados (por exemplo: esclerose segmentar e focal)(53,54). Quando a proteinúria é igual ou acima de 3 g/24 horas, recomenda-se o mesmo esquema utilizado na síndrome nefrótica com alterações mínimas (não IgA), com resposta ao corticosteroide de até 80%(25). Meta-análise recente de estudos controlados comparando corticosteroides com placebo em pacientes com GNIgA, alguns dos quais com síndrome nefrótica, mostrou que os corticosteroides foram associados com menor proteinúria e menor risco de evolução para IRC avançada(55). Entretanto, não existem evidências de que o tratamento com corticosteroide seja efetivo quando a perda da filtração glomerular é acima de 50%. Evidências oriundas de estudos não controlados mostram benefício de pulsoterapia com corticóide associado a ciclofosfamida na forma rapidamente progressiva com crescentes ou lesões necrosantes focais.(25)

8.1 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: frasco-ampolas de 500 mg.
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/mL 50 mL.



8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Prednisona

- GESF e AGM: 1 mg/kg/dia por via oral por 4-6 meses com redução lenta e progressiva da dose. Pode-se considerar o uso de 2 mg/kg/dia em dias alternados.
- GNMP: 1 mg/kg/48 horas por via oral por 6-12 meses (nos casos de monoterapia).
- GNMI: no esquema de tratamento de 6 meses, associa-se prednisona (0,5 mg/kg/dia do 4o ao 30o dia nos meses 1, 3 e 5) à ciclofosfamida (2-3 mg/kg/dia por via oral nos meses 2, 4 e 6) e metilprednisolona (1 g por via intravenosa do 1º ao 3º dia).
- GNIgA: 0,5 mg/kg/dia por via oral por 6 meses, sendo que nos meses 1, 3 e 5 utiliza-se metilprednisolona 1 g/dia endovenoso por 3 dias, nos três primeiros dias do mês, no lugar da prednisona.

Ciclofosfamida

- GESF e AGM: 1,5-3 mg/kg/dia por via oral associados a prednisona (0,2 mg/kg/48 horas por 12 semanas).
- GNMI: no esquema de tratamento de 6 meses, associa-se ciclofosfamida (dose de 2 a 3 mg/kg/dia por via oral nos meses 2, 4 e 6) à prednisona (do 4o ao 30o dia nos meses 1, 3 e 5) e à metilprednisolona (do 1o ao 3o dia).
- GNMP: 1,5-3 mg/kg/dia por via oral associados a prednisona (0,2 mg/kg/48 horas por 12 semanas)
- GNIgA: 1,5-3 mg/kg/dia por via oral durante 12 semanas.

Ciclosporina

- GESF, AGM, GNMI e GNMP: 3-5 mg/kg/dia por via oral divididos em 2 doses, com o objetivo de manter o nível sérico entre 100-150 ng/mL.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO

Prednisona

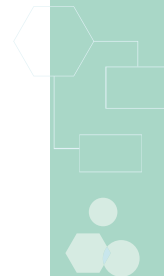
- AGM e GESF: 4-6 meses. Se houver resposta total mais precoce, pode-se iniciar a redução do imunossupressor ao final de 8-12 semanas.
- GNMP: 6-12 meses.
- GNMI: 3 meses (meses 1, 3 e 5, intercalados com ciclofosfamida).
- GNIgA: 6 meses.

Ciclofosfamida

- AGM e GESF e GNIgA: 12 semanas.
- GNMI: 3 meses (meses 2, 4 e 6, intercalados com prednisona).

Ciclosporina

- AGM e GESF: 6 meses, ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento. Nos pacientes com resposta parcial ou total, o tratamento deverá ser mantido por pelo menos 12-24 meses, reduzido a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da ciclosporina, reintroduzir o medicamento por tempo que não está definido na literatura (em geral vários anos).
- GNMI: 4-6 meses, ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento. Nos pacientes com resposta parcial ou total, o tratamento deverá ser mantido por pelo menos 12-24 meses, reduzido a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da ciclosporina, deve-se reintroduzir o medicamento por tempo que não está definido na literatura (em geral vários anos).
- GNMP: nos casos de resistência ao corticosteroide e progressão rápida da glomerulonefrite, durante 4-6 meses.
- GNIgA: não é utilizada.



Em caso de recidiva da síndrome nefrótica para qualquer glomerulonefrite, é necessário um novo curso de tratamento cuja duração é a mesma do tratamento inicial, mas que pode ser abreviada nos casos de uma resposta precoce. Em relação à ciclosporina, a tendência é manter o medicamento por vários anos como forma de controlar a doença. A exceção a essa conduta de retratamento é para situações em que a proteinúria igual ou maior de 3,5 g/24 horas ou o IPC igual ou acima de 3 decorrem de lesões cicatriciais (esclerose glomerular) e não por atividade da doença, o que, em alguns casos, só pode ser determinado por uma nova biópsia renal.

8.4 CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Os critérios estão baseados no desaparecimento das manifestações da síndrome nefrótica e podem constituir uma resposta total ou parcial aos imunossupressores. São eles:

- a) desaparecimento do edema;
- b) normalização da albumina e dos lipídios séricos;
- c) normalização da proteinúria na resposta total (abaixo de 0,3 g/24h/1,73 m² SC ou IPC abaixo de 0,3) ou redução significativa da proteinúria na resposta parcial (0,3-3,4 g/24h/1,73 m²) SC ou IPC 0,3- 2,9 , ou redução de 50% do valor basal);
- d) deve-se considerar também a melhora da função renal (normalização ou redução de 50% do valor basal da creatinina sérica) nas glomerulonefrites acompanhadas de insuficiência renal;
- e) o critério de normalização/redução da proteinúria e da creatinina sérica não é válido para os casos de glomerulonefrites em que já ocorreu dano crônico irreversível (“cicatriz”) de grau intenso nos rins, quando o tratamento deve ser interrompido;
- f) os imunossupressores devem ser interrompidos imediatamente se o risco de desenvolvimento de complicações mórbidas, como infecções oportunistas, leucopenia grave (com citotóxicos) ou nefrotoxicidade intolerável (com ciclosporina), for maior do que o benefício presumido do tratamento.

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhora dos sintomas e sinais do “estado nefrótico”;
- Melhora da proteinúria, com remissão total ou pelo menos parcial;
- Prevenção da insuficiência renal aguda e da IRC progressiva.

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização do tratamento será realizada por critérios clínicos e laboratoriais. Enquanto se mantiver a síndrome nefrótica, as avaliações devem ser mensais ou em intervalos ainda menores nos pacientes que utilizam medicamentos citotóxicos, principalmente para detecção imediata de leucopenia, quando o medicamento deve ser suspenso pelo risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas oportunistas, complicações essas associadas a grande potencial de morbidade e mortalidade no paciente nefrótico.

Nos pacientes em remissão, as avaliações podem ser feitas 2-4 vezes ao ano, ou em caso de recidiva dos sintomas. Os exames básicos incluem dosagem de creatinina sérica, proteinúria de 24 horas ou índice proteína/creatinina em amostra de urina aleatória, albumina sérica, colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicerídios, exame qualitativo de urina, hemograma e glicose. A solicitação de outros exames deve ser individualizada. Se identificada laboratorialmente melhora da síndrome nefrótica, manter o tratamento até completá-lo. Se piora do quadro ou recidiva da síndrome nefrótica nos casos que responderam inicialmente, recomenda-se modificação de dose, associação de corticosteroide com um imunossupressor, ou mesmo mudança do tratamento.

Nos pacientes em uso de ciclosporina, a dosagem de creatinina e a avaliação do nível sérico de ciclosporina deverão ser realizadas semanalmente no primeiro mês de tratamento e, após, a cada 4 semanas, para evitar nefrotoxicidade aguda ou crônica associada ao inibidor da calcineurina, que é causa de insuficiência renal progressiva por fibrose do tecido renal. O nível terapêutico desejado de ciclosporina é estabelecido pelo chamado “nível de vale”, quando o sangue para dosagem do medicamento é coletado 1 hora antes de o paciente ingerir a próxima dose. Na fase inicial do tratamento, considera-se a concentração de 150-200 ng/ml um nível aceitável, mas, na fase de manutenção, a meta terapêutica



é 100-150 ng/mL para evitar nefrotoxicidade. Deve-se ajustar a dose diária sempre em bases individuais, pois o metabolismo do medicamento é extremamente variável, tanto em nível intraindividual quanto interindividual.

Para o controle da toxicidade, os pacientes em uso de ciclofosfamida deverão realizar hemograma semanalmente durante o tratamento. Em caso de redução da contagem de leucócitos, a dose do medicamento deverá ser reduzida em 50%. Se a contagem de leucócitos estiver abaixo de $3.000/\text{mm}^3$, os neutrófilos abaixo de $1.500/\text{mm}^3$ ou as plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, o tratamento deverá ser suspenso. Dosagens de aspartatoaminotransferase (AST/TGO) e alaninoaminotransferase (ALT/TGP) deverão ser realizadas mensalmente. Se os valores das transaminases forem superiores a 2-2,5 vezes o valor basal (limites superiores variam conforme o laboratório), o medicamento deverá ser suspenso.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após normalização ou redução da proteinúria, redução ou desaparecimento do edema e suspensão dos imunossupressores, as consultas serão a cada 60 ou 90 dias até o final do primeiro ano. Transcorrido esse período, o paciente deverá ser reavaliado a cada 6 meses nos próximos 3 anos e, após 4 a 5 anos, se não apresentou recidiva da síndrome nefrótica e encontra-se clinicamente estável, a cada 12 meses.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento. Os pacientes devem ser acompanhados, especialmente na fase aguda, em serviços especializados em Nefrologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

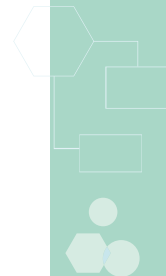
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nachman PH, Jennette C, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney.
2. Glassock RJ. Syndromes of glomerular diseases. Textbook of Nephrology. 4th ed 2001. p. 649-53.
3. Schnaper HW, Robson AM, Kopp JB. Nephrotic Syndrome: Minimal Change Nephropathy, Focal Glomerulosclerosis, and Collapsing Glomerulopathy. In: Schrier RW (ed). Diseases of the Kidney & Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. 1585-672 p.
4. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. Am J Kidney Dis. 1997;30(5):621-31.
5. Morales JV, Leal M, Lorentz A, Veronese FJ. Síndrome Nefrótica Primária em Adultos: Estudo de Coorte com Seguimento de 17 anos. Jornal Brasileiro de Nefrologia. 2008.
6. Morales JV. Glomerulopatias. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS (ed). Nefrologia, rotinas diagnóstico e tratamento. 3.ed. Porto Alegre 2006. 189-212 p.
7. Orth SR, E. R. The nephrotic syndrome. N Engl J Med. 1998;1202-11.
8. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? Nephron. 1993;63(3):249-54.
9. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int. 1993;44(3):638-42.
10. Parikh CR, Gibney E, JM. T. The Long-Term Outcome of Glomerular Diseases. In: Schrier RW (ed). Diseases of the Kidney & Urinary Tract. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 8th ed 2007. 1811-59 p.
11. Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 1992;7 Suppl 1:35-41.
12. Donadio JV, Jr., Torres VE, Velosa JA, Wagoner RD, Holley KE, Okamura M, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. Kidney Int. 1988;33(3):708-15.
13. Ruggenti P, Perna A, al MLe. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. 'Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia'

- (GISEN). 1998. p. 1209-16.
14. Morales JV, Weber R, Wagner MB, Barros EJ. Is morning urinary protein/creatinine ratio a reliable estimator of 24-hour proteinuria in patients with glomerulonephritis and different levels of renal function? *J Nephrol*. 2004;17(5):666-72.
 15. Morales JV, Vaisbich MH, Heilberg IPea. Amostras Isoladas Versus Urinas de 24hs: Seu Valor na Prática Clínica:. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*.33-401.
 16. Antunes VV, Veronese FJ, Morales JV. Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinuria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(7):2242-6.
 17. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, Livesey JH, Robson RA, Searle M, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol*. 2001;55(6):436-47.
 18. Bargmann JM. Mangement of minimal change lesion glomerulonephritis.1999.
 19. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl*. 1999;70:S26-32.
 20. Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 3:74-8.
 21. Cattran D, Appel G, Herbert Lea. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis.1999:[2220-26 pp.].
 22. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(3):444-50.
 23. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int*. 2007;72(12):1429-47.
 24. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl*. 1999;70:S41-6.
 25. Kirsztajn GMea. Diretrizes Brasileiras de Glomerulopatias da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2005:1-38.
 26. Waldman M, Austin HA, 3rd. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(8):469-79.
 27. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int*. 2001;59(4):1484-90.
 28. Alexopoulos E, Papagianni A, Tselamashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3127-32.
 29. Morales JV, Veronese FV, CA P. Tratamento da Glomeruloesclerose Segmentar e Focal Primária com Síndrome Nefrótica em Adultos: Experiência de 15 anos. In: Cruz J, Cruz HM, Kirsztajn GM, Barros RT (eds.). *Atualidades em Nefrologia* 10.2008. 182-7 p.
 30. A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N Engl J Med*. 1979;301(24):1301-6.
 31. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1989;320(4):210-5.
 32. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med*. 1990;74(274):133-56.
 33. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis*. 1995;25(6):862-75.
 34. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1984;310(15):946-50.
 35. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al. A 10-year follow-up

- of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;48(5):1600-4.
36. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med.* 1992;327(9):599-603.
 37. Suki WN, Chavez A. Membranous nephropathy: response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol.* 1981;1(1):11-6.
 38. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontsini M, Papadimitriou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1993;21(5):497-503.
 39. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(8):1553-8.
 40. Hofstra JM, Branten AJ, Wirtz JJ, Noordzij TC, du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(1):129-36.
 41. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Sharpstone P, Brown CB. The nephrotic syndrome in adults with 'minimal change' glomerular lesions. *Q J Med.* 1974;43(171):461-88.
 42. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int.* 1986;29(6):1215-23.
 43. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(11):2192-201.
 44. Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM, Jr. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone--a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(2):123-30.
 45. West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int.* 1986;29(5):1077-93.
 46. Donadio Jr JV, Anderson CF, Mitchell JC, 3rd, Holley KE, Ilstrup DM, Fuster V, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med.* 1984;310(22):1421-6.
 47. Zauner I, Bohler J, Braun N, Grupp C, Heering P, Schollmeyer P. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a multicentre prospective clinical trial. Collaborative Glomerulonephritis Therapy Study Group (CGTS). *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(6):619-22.
 48. Donadio Jr JV, Offord KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis.* 1989;14(6):445-51.
 49. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1994;46(3):595-604.
 50. Faedda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron.* 1994;67(1):59-65.
 51. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol.* 1986;26(4):174-80.
 52. Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2006;69(11):1934-8.
 53. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int.* 2009;76(5):546-56.
 54. Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2009;76(5):477-80.
 55. Samuels JA, Strippoli GFM, JC C. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *The Cochrane Library.* 2004.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

CICLOFOSFAMIDA, CICLOSPORINA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciclofosfamida e ciclosporina**, indicadas para o tratamento da **síndrome nefrótica primária em adultos**.

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

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

- dos sintomas e sinais do “estado nefrótico”;
- da quantidade de proteínas na urina;
- prevenção da insuficiência renal aguda e da insuficiência renal crônica progressiva.

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

- os riscos do uso da ciclosporina na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- **efeitos adversos comuns da ciclofosfamida:** náusea, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, anemia, toxicidade para o fígado e medula óssea, infecções na bexiga, risco de sangramento (redução do número de plaquetas);
- **efeitos adversos comuns da ciclosporina:** problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;
- contraindicações em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

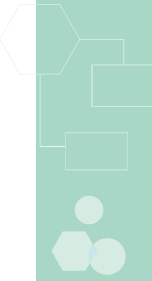
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() ciclofosfamida

() ciclosporina



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

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

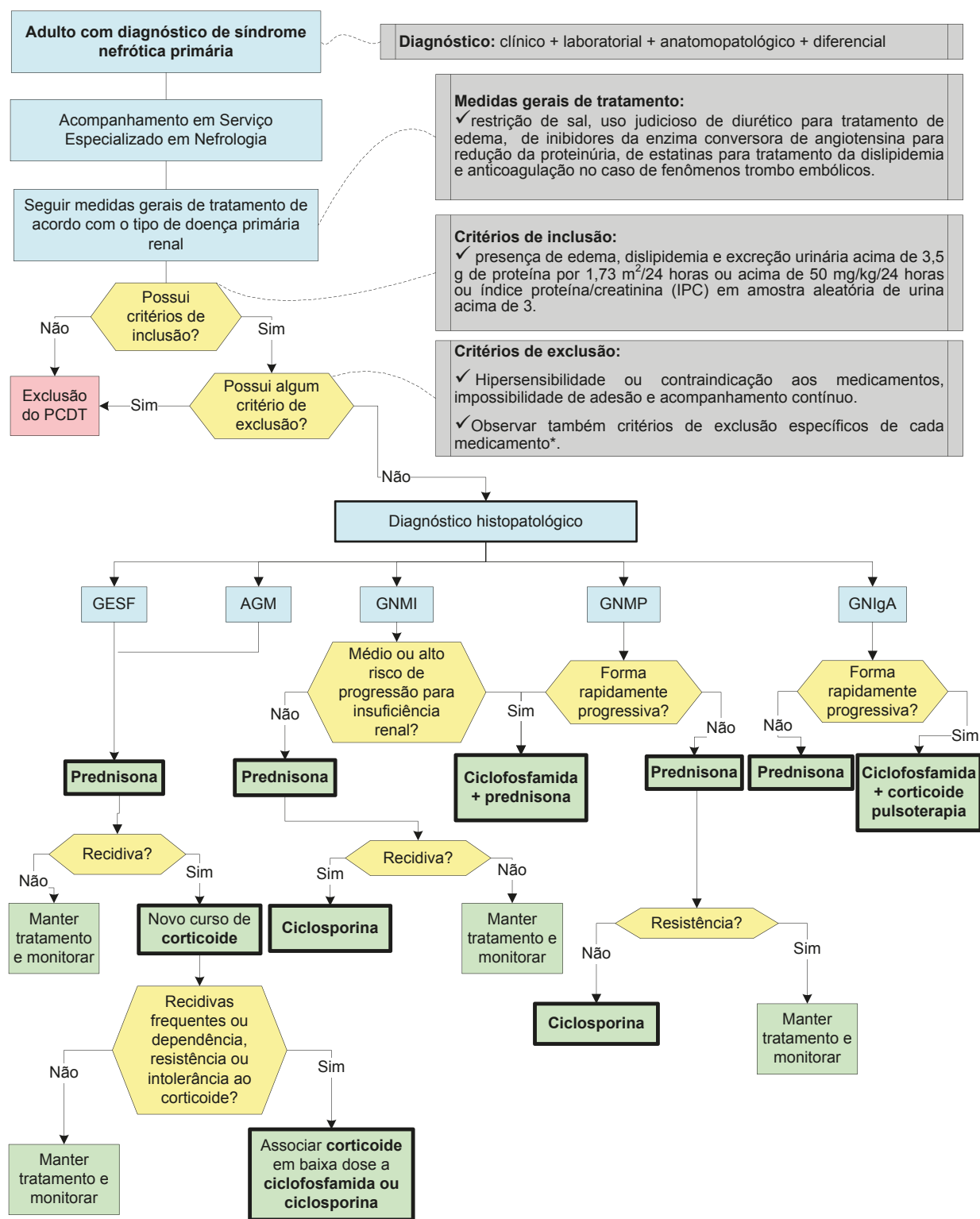
Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.



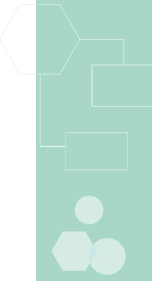
FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO

SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS

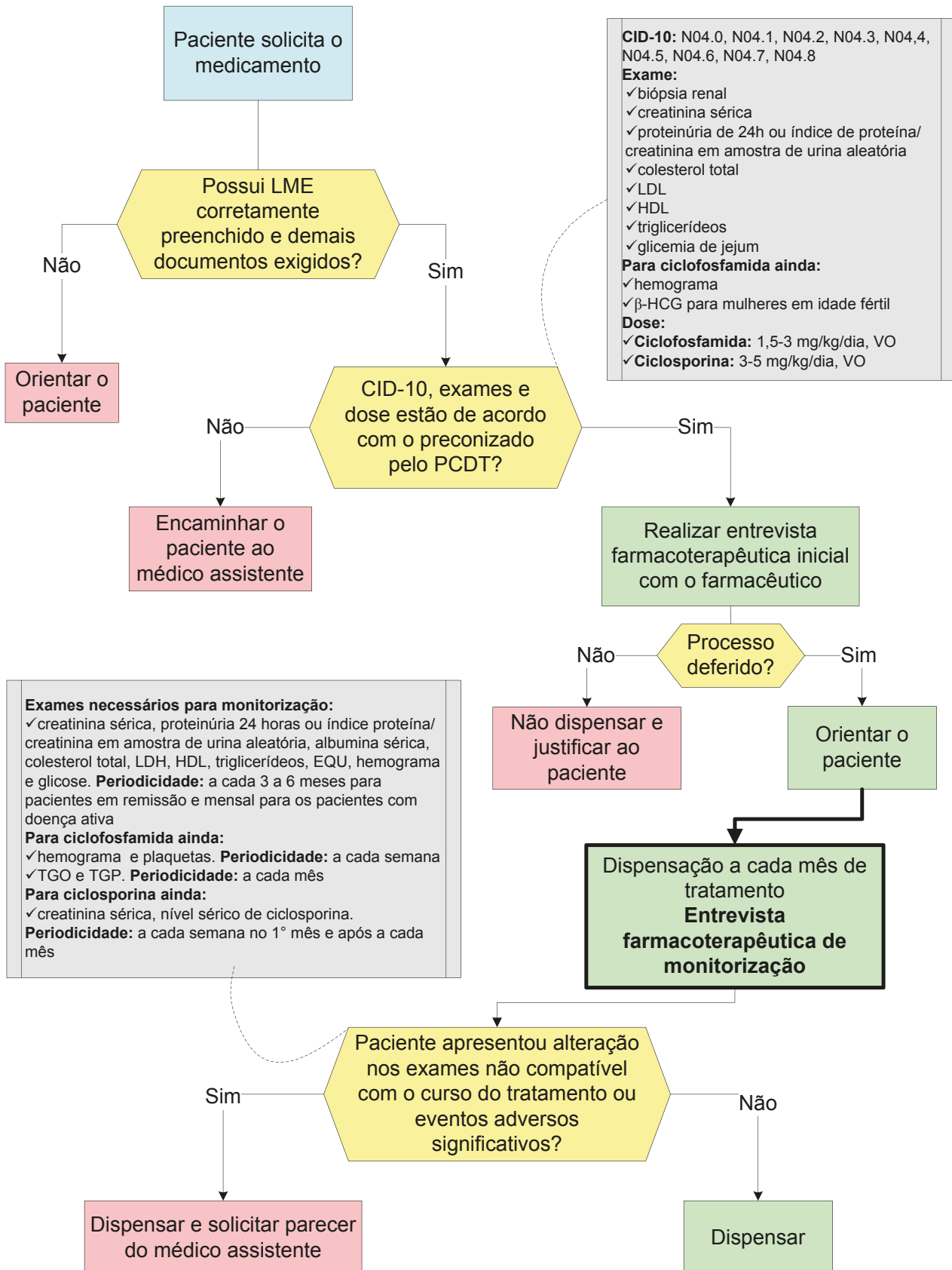


***Crítérios de exclusão:**

✓ para ciclosporina: neoplasia maligna em atividade, hipertensão arterial não controlada, taxa de filtração glomerular abaixo de 40 ml/min /1,73 m² de superfície corporal;
 ✓ para ciclofosfamida: gestação, qualquer uma das evidências de disfunção da medula óssea (contagem de leucócitos abaixo de 3.000/mm³, neutrófilos abaixo de 1.500/mm³ ou plaquetas abaixo de 100.000/mm³).

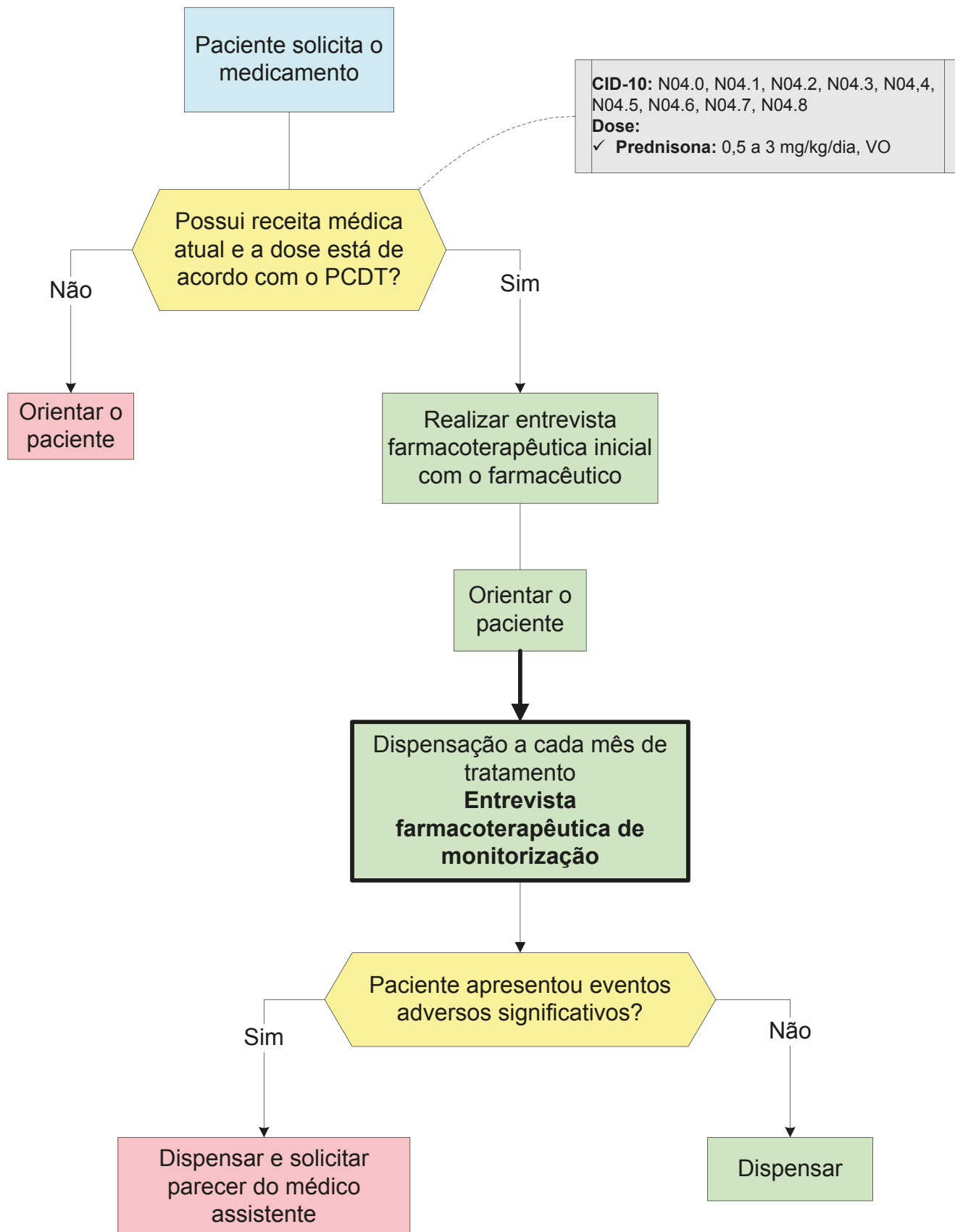


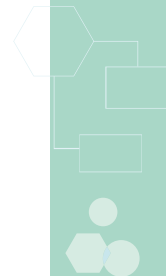
FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CICLOSPORINA E CICLOFOSFAMIDA SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS



FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PREDNISONA SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS

CID-10: N04.0, N04.1, N04.2, N04.3, N04.4, N04.5, N04.6, N04.7, N04.8
Dose:
✓ **Prednisona:** 0,5 a 3 mg/kg/dia, VO





FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais as causas da síndrome nefrótica primária?

- ☐ glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF)
☐ glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI)
☐ alterações glomerulares mínimas (AGM)
☐ glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP)
☐ glomerulonefrite por IgA (GNIgA)

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

- ☐ não
☐ sim → Quais? _____

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

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

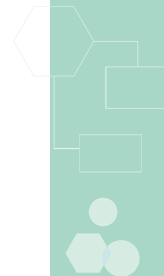
2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

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

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames laboratoriais

	Inicial	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							



Plaquetas							
ALT							
AST							
Albumina							
Glicose							
Creatinina							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídios							
EQU							
Ciclosporina sérica							

	Inicial	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data prevista*							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
ALT							
AST							
Albumina							
Glicose							
Creatinina							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídios							
EQU							
Ciclosporina sérica							

*Os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento.

3.1 Houve alteração significativa dos exames?

não → Dispensar

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

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

3.3 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS****□ CICLOFOSFAMIDA □ CICLOSPORINA □ PREDNISONA**

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma doença que afeta primeiramente os rins, sendo caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que incluem inchaço, perda anormal de proteína na urina e aumento de colesterol e triglicerídeos no sangue.
- As complicações da doença incluem infecções, formação de coágulos nas veias ou artérias (trombose venosa ou arterial), insuficiência renal aguda ou crônica, desnutrição e alterações hormonais, entre outras.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos não curam a doença, porém melhoram os sinais e sintomas, prevenindo a insuficiência renal.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

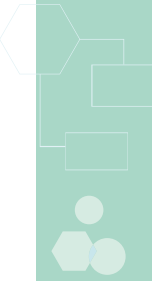
- Tome as drágeas/cápsulas/comprimidos com água, sem mastigar, abrir ou triturar, de preferência durante as refeições.
- Tome exatamente a dose e nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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



7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- **Ciclosporina:** os riscos de uso na gravidez ainda não são bem conhecidos; portanto, caso engravide, avise imediatamente ao médico.
- Ciclofosfamida: não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto.
- Estes medicamentos diminuem as defesas do organismo, por isso, evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

10 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

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



SOBRECARGA DE FERRO

Portaria SAS/MS nº 1.324, de 25 de novembro de 2013.



1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foi realizada busca de artigos nas bases de dados Medline/Pubmed, EMBASE e Cochrane em 03 de agosto de 2010. Foram excluídos relatos de casos e pequenas séries de casos bem como estudos não randomizados.

No Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Iron Overload” [Mesh] AND “therapeutics”[All Fields]), restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros “Clinical Trial”, “Meta-Analysis”, “Practice Guideline”, “Randomized Controlled Trial”, “Review”, “Guideline” e “Controlled Clinical Trial”, foram obtidos 416 artigos.

Para avaliação do papel da biópsia no diagnóstico de sobrecarga do ferro, foi realizada busca com os termos “Iron Overload” [Mesh] AND “biopsy” [Mesh], resultando em 556 artigos.

No EMBASE, utilizando-se os termos ‘iron overload’/exp AND ‘chelation therapy’/exp, restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros “controlled clinical trial]/lim”, “meta analysis]/lim”, “randomized controlled trial]/lim”, “systematic review]/lim”, foram localizados 17 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se os termos “Iron Overload”, foram encontrados 27 revisões sistemáticas e 125 ensaios clínicos.

Foi consultado também, no mesmo dia 03 de agosto, o livro UpToDate, versão 18.2.

Em 10/07/2013 foi feita atualização da busca a partir de 01/03/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo e foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos Mesh “Iron overload” e “Therapeutics” e restringindo-se os limites a “Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial”, a busca resultou em 12 artigos. Todos os resumos foram avaliados: 2 publicações foram excluídas por não ter grupo controle, 1 por ser estudo de farmacocinética, 3 por não avaliarem eficácia de terapia quelante, 1 por ser projeto de estudo, 1 por ser em idioma chinês 1 por avaliar medicamento fitoterápico não disponível em nosso meio e 3 foram incluídas e são discutida no corpo deste Protocolo.

Na base de dados Embase, utilizando-se os mesmos termos da pesquisa original com as mesmas restrições e limites da pesquisa no Pubmed (estudos em humanos, ensaios clínicos randomizados e meta-análises), foram encontradas 5 publicações: 1 foi excluída por ser duplicada da pesquisa do Pubmed, 1 por ser estudo piloto, 1 por não avaliar eficácia terapêutica de quelantes e 1 por não apresentar grupo de comparação. A quinta publicação é discutida no corpo deste Protocolo.

Ao final, a atualização da revisão da literatura resultou em 4 artigos que foram avaliados na íntegra e incluídos na presente versão do Protocolo.

2 INTRODUÇÃO

O ferro é vital para todos os organismos vivos por sua participação em múltiplos processos metabólicos essenciais, incluindo o transporte de oxigênio, a síntese de DNA e o transporte de elétrons. Deve ser cuidadosamente regulado para assegurar que sua absorção compense as perdas corporais. Ao contrário de outros metais, é altamente conservado pelo organismo. Em indivíduos sem sobrecarga de ferro, o excesso pode ser excretado somente em processos lentos de descamação epitelial, por secreções intestinais e por sangramento menstrual. Em indivíduos normais, a taxa de excreção (ou perda) de ferro é de 1 mg/dia; mulheres no período menstrual apresentam perda adicional de 0,5 a 1 mg/dia(1).

Toxicidade pode ocorrer tanto por uma dose única e excessiva de ferro quanto por acúmulo crônico proveniente de dieta, uso inadequado de sais de ferro ou transfusões sanguíneas.

As principais situações clínicas associadas à sobrecarga de ferro são hemocromatose hereditária e

Consultores: Andry Fiterman Costa, Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Roberto Eduardo Schneiders, Luciana Costa Xavier e Mileine Mosca

Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

hemossiderose secundária. Esta última situação está relacionada à transfusão recorrente de concentrado de hemácias, levando à sobrecarga de ferro. As doenças mais frequentemente associadas à sobrecarga transfusional são talassemia maior, anemia falciforme, anemia aplásica refratária, síndromes mielodisplásicas, aplasia pura de série eritroide e leucemias agudas. Enquanto na hemocromatose hereditária o tratamento da sobrecarga de ferro é feito por sangrias (flebotomia), os quelantes do ferro são essenciais no controle da hemossiderose secundária em decorrência da anemia. Nos raros casos de hemocromatose hereditária, em que o paciente não tolera flebotomia em função de anemia ou hipotensão, o uso dos quelantes é uma opção terapêutica na opinião de especialistas. Porém, há um único estudo de fase I/II que avalia o uso de deferasiroxi em 49 pacientes nesta situação clínica, com registro de boa resposta(1,2).

As talassemias são as anemias hereditárias que ocorrem por mutações que afetam a síntese da hemoglobina. A síntese reduzida de um dos dois polipeptídeos (alfa ou beta) da globina conduz ao acúmulo de hemoglobina deficiente, resultando em hemácias hipocrômicas e microcíticas. A talassemia maior é um subtipo do betatalassemia que se caracteriza por anemia grave e necessidade de transfusões sanguíneas regulares(3).

As transfusões sanguíneas aliviam as complicações da anemia e a expansão compensatória da medula óssea, permitindo o desenvolvimento normal ao longo da infância e aumentando a sobrevida. Paralelamente, transfusões resultam em uma segunda doença: acúmulo de ferro nos tecidos que, sem tratamento, é fatal na segunda década de vida(4,5). Cada unidade de sangue transfundida carrega consigo 200-250 mg de ferro. Um indivíduo em terapia transfusional chega a absorver 8-16 mg de ferro/dia, enquanto que um indivíduo que não se submete à terapia transfusional absorve 1-2 mg/dia. O excesso de ferro é inicialmente armazenado intracelularmente na forma de ferritina em macrófagos e, persistindo a sobrecarga, em células do parênquima hepático, do miocárdio e de órgãos endócrinos(6).

O coração é mais suscetível do que o fígado ao efeito tóxico do ferro devido à sua menor capacidade de síntese de ferritina(6). Crianças não submetidas à terapia com quelantes frequentemente desenvolvem hipertrofia ventricular esquerda e distúrbios de condução elétrica já na primeira infância e arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca na adolescência. No coração, mesmo pequenas quantidades de ferro livre podem gerar metabólitos tóxicos do oxigênio. Em pacientes talassêmicos, a hipertensão pulmonar crônica e a miocardite podem apressar o processo(5).

O fígado é um grande depósito de ferro transfundido. Acúmulo hepático de ferro já se manifesta no segundo ano de terapia transfusional, podendo resultar rapidamente em fibrose portal em uma porcentagem significativa de pacientes(5).

O prognóstico da talassemia foi alterado, principalmente nos últimos 20 anos, pelo desenvolvimento de terapia quelante de ferro (3,7). A desferroxamina, primeiro quelante introduzido em estudos de curto prazo em pacientes com sobrecarga de ferro no início da década de 1960, foi aceita como terapia-padrão durante a década seguinte em países capazes de suportar seus altos custos. Nesse período, terapia quelante de ferro para talassemia resultou em uma das reduções mais expressivas em morbidade e mortalidade associadas a uma doença genética(5). Apesar disso, a morbimortalidade associada a esta entidade nosológica ainda continua elevada(7,8).

A anemia falciforme é outra anemia hemolítica hereditária, causada pela presença da hemoglobina S, uma hemoglobina anormal gerada pela mutação da cadeia beta da globina. A presença da hemoglobina S ocasiona a polimerização da hemoglobina e posterior "falcização" da hemácia, o que gera sua retirada precoce da circulação (hemólise) e maior propensão a eventos trombóticos(9-11). A sobrecarga de ferro é uma complicação tardia nos pacientes com anemia falciforme. Algumas evidências apontam para um menor impacto da sobrecarga de ferro sobre os tecidos nos pacientes com anemia falciforme em relação aos pacientes com talassemia.

As síndromes mielodisplásicas constituem um grupo heterogêneo de doenças clonais adquiridas da medula óssea, caracterizadas por hematopoiese ineficaz e inadequada(12). Suas complicações são quadros de anemia crônica refratária para os quais, muitas vezes, as transfusões representam a única opção terapêutica. A sobrecarga de ferro secundária é uma complicação em alguns destes pacientes politransfundidos. Mais raramente, os doentes de leucemias agudas podem, em virtude das repetidas transfusões durante o tratamento, apresentar sobrecarga de ferro a ponto de requerer terapia quelante. Nos pacientes com anemia aplásica refratária a tratamento imunossupressor e sem doador compatível para transplante de medula óssea ou em idosos, transfusões constituem a única opção terapêutica, podendo a sobrecarga de ferro ser uma complicação em longo prazo.

Outras anemias raras também podem levar à dependência transfusional e à sobrecarga de ferro, como mielofibrose, anemia sideroblástica congênita, anemia diseritropoiética congênita, anemia de Blackfan-Diamond não responsiva a corticoterapia, anemia de Fanconi e deficiência de piruvatoquinase, entre outras(13-15).

Informações sobre a incidência e prevalência de sobrecarga de ferro não são disponíveis. Dados indiretos permitem estimar a população que demanda transfusões frequentes e tem risco de sobrecarga de ferro.

No Reino Unido, a população com betatalassemia foi estimada, em 2003, em 850 indivíduos. Havia prevalência maior entre indianos, paquistaneses e em indivíduos de origem mediterrânea. Considerando a população total da época, de 59.533.800, a prevalência estimada de betatalassemia seria de 1/100.000 indivíduos da população, estimando-se que possivelmente 0,03 têm sobrecarga de ferro por 100.000 indivíduos da população.

A síndrome mielodisplásica, outra causa de anemia crônica, tem dados ainda mais esparsos no Reino Unido, com uma estimativa de prevalência de 1 a 12,6 indivíduos/100.000 habitantes. Entre esses, aproximadamente 10% são dependentes de transfusões de sangue, com uma estimativa de pacientes sob risco de sobrecarga de ferro de 3,2 a 11,3 pacientes/100.000 habitantes(16).

No Brasil, estima-se que existam cerca de 490 pacientes com betatalassemia maior, e que a incidência anual de doença falciforme, aferida no âmbito do Programa Nacional de Triagem Neonatal, seja de 3.500/ano. Não há registro sobre a prevalência de síndrome mielodisplásica no País(17).

A identificação dos fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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

- T 45.4 Intoxicação por ferro e seus compostos
- E 83.1 Doenças do metabolismo do ferro

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da sobrecarga de ferro é clínico e laboratorial. Biópsia hepática e exames de imagem podem ser confirmatórios, mas dispensáveis

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O portador de sobrecarga de ferro permanece assintomático enquanto os níveis de ferro acumulado não são superiores a 60 g. Na medida em que há progressivo acúmulo de ferro, ocorre a deposição em diversos tecidos, dando origem aos sinais e sintomas clínicos. A coloração bronzeada da pele é um dos primeiros sinais. Anormalidades endócrinas incluem diabetes melito e hipogonadismo. Depósito hepático resulta em hepatopatia crônica, podendo evoluir para cirrose e risco aumentado de hepatocarcinoma. Acometimento cardíaco usualmente se manifesta por arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca congestiva. Dores articulares e abdominal, fadiga e perda ponderal também podem estar presentes(18).

4.2 EXAMES LABORATORIAIS

Há dois exames laboratoriais úteis para o diagnóstico de sobrecarga de ferro:

- saturação da transferrina (normal: 20%-50%); e
- ferritina sérica (normal: mulheres de 11-306,8 ng/mL e homens de 23,9-336,2 ng/mL).

A acurácia destes métodos diagnósticos foi avaliada em um estudo que envolveu mais de 10.000 pacientes, o qual demonstrou que saturação da transferrina acima de 50% apresenta sensibilidade de somente 52% e especificidade de 90,8% para o diagnóstico de hemocromatose hereditária(18).

Uma análise comparativa dos marcadores séricos com estoques hepáticos de ferro (em pacientes com sobrecarga por doença alcoólica ou hemocromatose) demonstrou correlação significativa apenas da concentração de ferritina sérica nos pacientes que não apresentavam hepatite ou cirrose alcoólica(19).

A dosagem da ferritina sérica é o parâmetro mais útil para a avaliação/monitorização dos pacientes com sobrecarga de ferro, por ser o exame não invasivo de melhor correlação com os estoques de ferro corpóreo e por apresentar baixo custo. A ferritina é uma proteína de fase aguda, que pode estar elevada em estados inflamatórios, devendo ser avaliada com cautela nesta situação(6).

4.3 BIÓPSIA HEPÁTICA PARA AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE FERRO

A avaliação da concentração hepática de ferro por biópsia é o método quantitativo mais específico e sensível para determinar a sobrecarga de ferro(1). Considerado o teste diagnóstico definitivo, permite também a confirmação (ou não) de fibrose hepática (3). O conteúdo de ferro é descrito em miligramas de ferro por grama de tecido hepático seco. O emprego da biópsia hepática, porém, é limitado, uma vez



que se trata de método invasivo e com potenciais complicações. Deve ser reservado para avaliação de casos duvidosos ou para documentação da presença de fibrose hepática. Quando a biópsia hepática for passível de realização, uma concentração hepática de ferro acima de 3,2 mg/g de fígado seco é considerada diagnóstica.

4.4 EXAMES DE IMAGEM

O exame de ressonância magnética por T2(20) é o método de imagem com maior acurácia diagnóstica para a aferição da concentração de ferro hepático, tendo sido encontrada uma boa correlação com a concentração hepática de ferro, superior à já documentada com a utilização da ferritina, cujo aumento sofre influência de diversos fatores, como infecção e inflamação(21-24). Os custos elevados e disponibilidade limitada do exame impedem seu emprego de rotina.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento os pacientes com anemia crônica não ferropriva que requeiram transfusões sanguíneas regulares (mais de 6 transfusões/ano) e apresentem uma das seguintes condições:

- ferritina sérica acima de 1.000 ng/mL ou
- biópsia hepática com concentração de ferro acima de 3,2 mg/g de fígado seco ou
- ressonância magnética por T2 com sobrecarga cardíaca ou hepática de ferro.

Para uso dos quelantes utilizados por via oral devem, além destes critérios, ser observados também os seguintes:

- Para deferiprona: pacientes com talassemia maior e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização.
- Para deferasirox: pacientes com sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) e impossibilidade de uso da desferroxamina por contraindicação, intolerância ou dificuldades de operacionalização.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento com quelantes de ferro os pacientes cuja doença de base (que motivou as transfusões e, conseqüentemente, a sobrecarga de ferro) esteja resolvida, não sendo mais necessária terapia transfusional. Nestes casos, flebotomia deve ser a primeira opção de tratamento. Além disso, todos os que apresentem histórico de hipersensibilidade respectivamente ao medicamento ou a algum componente da fórmula também não devem ser tratados com quelantes.

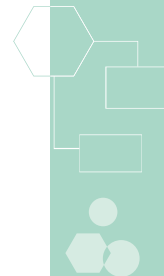
Não devem fazer uso de desferroxamina: pacientes com insuficiência renal crônica grave, com depuração de creatinina endógena abaixo de 30 mL/min, exceto se em diálise.

Não devem fazer uso de deferiprona:

- gestantes ou nutrízes;
- pacientes com idade abaixo de 6 anos; ou
- pacientes com história de agranulocitose ou neutropenia ou, ainda, que utilizem concomitantemente medicamento(s) que possa(m) causar estas condições.

Não devem fazer uso de deferasirox:

- pacientes com depuração de creatinina abaixo de 40mL/min ou creatinina sérica acima de 2 vezes o limite superior da normalidade;
- gestantes ou nutrízes;
- pacientes com menos de 2 anos de idade;
- pacientes com proteinúria moderada e relação proteinúria/creatinúria acima de 0,5 mg/mg;
- pacientes com hepatite B ou C em atividade;
- pacientes com bloqueio atrioventricular grau II ou III, alargamento do segmento QT ou em uso de cardiotônicos; ou
- pacientes com síndrome mielodisplásica de alto risco e pacientes com outras malignidades de origem hematopoiética ou não, nos quais a baixa expectativa de vida não traz benefícios da terapia quelante.



7 CASOS ESPECIAIS

Em casos de hemocromatose hereditária, a quelação de ferro está indicada nas seguintes situações:

- pacientes com anemia de etiologia não ferropriva, com hemoglobina abaixo de 11 g/L;
- pacientes com hipotensão sintomática com intolerância a flebotomia; ou
- pacientes sem possibilidade de acesso venoso para realização de flebotomia.

8 TRATAMENTO

8.1 PACIENTES COM SOBRECARGA DE FERRO SECUNDÁRIA

Pacientes que apresentam sobrecarga de ferro secundária e necessitam de terapia transfusional para manter níveis de hemoglobina adequados têm na terapia com quelante a única opção de tratamento. Além dos critérios de inclusão neste Protocolo, o prognóstico do paciente deve também ser considerado.

A literatura sobre os quelantes, de forma geral, é escassa e deve-se, em parte, à dificuldade de obtenção de grandes amostras de pacientes que necessitem de transfusões rotineiras que levam à sobrecarga de ferro, e, em parte, às limitações dos diversos estudos, como seguimento de curto prazo e avaliação somente de desfechos laboratoriais (por exemplo, redução da ferritina e redução da concentração hepática de ferro).

A desferroxamina é um quelante altamente específico que se liga ao ferro permitindo, assim, sua fácil excreção na urina e na bile. As características farmacocinéticas obrigam o desenvolvimento de esquemas de infusão contínua. Dos medicamentos em estudo, apenas a desferroxamina tem efeito benéfico comprovado sobre a morbimortalidade em longo prazo.

Em pacientes com talassemia maior, a desferroxamina aumenta a sobrevida nos pacientes com doença cardíaca (3, 5), além de reduzir a concentração de ferro hepático e interromper o desenvolvimento de fibrose hepática, o que justifica seu uso(3).

A infusão subcutânea noturna de desferroxamina deve resultar na excreção urinária de ferro de 20 mg a 50 mg por dia(23). Pode-se minimizar o acúmulo de ferro adicional e reduzir os estoques de ferro, se a taxa de transfusão puder ser mantida abaixo de 4 unidades por mês. Uma conduta alternativa para pacientes que já apresentam sobrecarga de ferro grave (com manifestações como arritmias cardíacas e insuficiência ventricular esquerda) ou não toleram terapia subcutânea é a infusão contínua (24 horas/dia), por um cateter intravenoso. Esta estratégia foi usada em 17 pacientes com betatalassemia de alto risco com um seguimento médio de 4,5 anos, com taxas de infecção e de trombose de 1,2 e 0,5 por 1.000 dias de cateter, respectivamente, e não houve mortalidade relacionada ao tratamento(25). Outra estratégia utilizada em adultos é a administração de 2.000 mg de concentrado de hemácias durante a transfusão.

Apesar dos benefícios da terapia com desferroxamina, sua efetividade é limitada pela difícil adesão ao tratamento. A principal limitação relaciona-se ao esquema de administração, que deve ser por via subcutânea ou intravenosa, usualmente em infusões de 8-24 horas/dia, por 5-7 dias da semana. Outro fator limitante diz respeito à ocorrência de efeitos adversos, tais como risco aumentado de mucormicose, principalmente em pacientes com insuficiência renal. Outros efeitos adversos são neurotoxicidades visual e auditiva com a terapia crônica e complicações agudas, como distúrbios gastrointestinais, hipotensão e anafilaxia. Altas doses de desferroxamina também se associam com piora de doença pulmonar, incluindo hipertensão pulmonar. Manifestação importante, principalmente em crianças, é a falha no crescimento linear, associada à displasia da cartilagem de crescimento dos ossos longos.

A toxicidade associada à desferroxamina pode ser evitada com a avaliação regular do conteúdo de ferro no organismo pela medida da concentração hepática de ferro. Se a concentração hepática não é regularmente aferida, um índice de toxicidade, definido como a dose média de desferroxamina dividido pela concentração de ferritina, deve ser calculado para os pacientes, a cada 6 meses, e não deve exceder 0,025(26).

A deferiprona tem sido testada em pacientes com talassemia maior e anemia falciforme. Em uma série de 51 pacientes que não aderiram ou não toleraram o tratamento com desferroxamina, 26 receberam deferiprona por um período médio de 39 meses. Estes pacientes apresentaram estabilização dos estoques de ferro evidenciada pelas concentrações de ferritina sérica e excreção urinária de ferro. Entretanto, 8 de 17 pacientes que tiveram os estoques hepáticos de ferro avaliados mantiveram-se com níveis acima de 15 mg/g de peso de fígado seco, considerados tóxicos para fígado e coração(27-31).



Em outro estudo, 19 pacientes com talassemia maior tratados continuamente com deferiprona, por uma média de 4,6 anos, foram comparados com um grupo de pacientes em uso de desferroxamina. Alguns pacientes submeteram-se a múltiplas biópsias hepáticas. Em 7 de 18 pacientes, os níveis de ferro estavam acima do considerado seguro do ponto de vista cardíaco(32).

Uma meta-análise, que incluiu estudos abertos, estudos de *crossover* randomizados e não randomizados, estudos comparados e não comparados, avaliou a eficácia e efetividade da deferiprona em pacientes talassêmicos, tendo o fármaco se mostrado eficaz em reduzir estoques de ferro (avaliado por concentração de ferritina sérica e por excreção urinária de ferro)(33). Após uma média de 16 meses com doses de 75 mg/kg/dia, a maioria dos pacientes apresentou diminuição da concentração de ferritina(33).

Em um estudo de fase IV, 532 portadores de talassemia em tratamento com deferiprona foram monitorizados por uma média de 3 anos. Agranulocitose e neutropenia foram relatadas em 0,4 e 2,1 por 100 pacientes/ano, respectivamente. Elevação transitória de AST/TGO, desconforto gastrointestinal e artralgias foram os efeitos adversos mais comumente reportados. Durante os três anos de seguimento, 187 pacientes (32%) apresentaram um total de 269 eventos que levaram à interrupção da terapia. Dos 111 pacientes que interromperam permanentemente o tratamento, 47 o fizeram por efeitos adversos, 30 por falta de adesão e 14 por falha terapêutica (ferritina sérica acima de 4.000 ng/mL) (34). Devido aos riscos potenciais associados à deferiprona, recomenda-se que a monitorização do tratamento seja estritamente seguida conforme preconizado neste Protocolo.

Inexistem dados na literatura sobre o uso de deferiprona em crianças com idade menor de 6 anos. Informações sobre o emprego de deferiprona em crianças com 6-10 anos são limitadas, devendo o fármaco ser administrado com extrema cautela e preferencialmente em serviços especializados.

Também inexistente consenso na literatura sobre a comparação de desferroxamina e deferiprona em relação à efetividade(35). A maioria das evidências atuais advém de estudos com limitações metodológicas.

Em pacientes com talassemia maior e terapia transfusional, 75 mg/kg de deferiprona induzem excreção renal de ferro equivalente à alcançada com 50 mg/kg de desferroxamina, quantidade suficiente para induzir um balanço negativo de ferro na maioria dos pacientes(36,37).

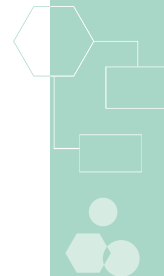
Maggio e colaboradores(38) realizaram um ensaio clínico randomizado aberto, comparando deferiprona (75 mg/kg/dia) com desferroxamina (50 mg/kg/dia), com seguimento de 30 meses. A ferritina dos 144 pacientes estudados situava-se entre 1.500-3.000 ng/mL. O desfecho primário do estudo foi concentração de ferritina sérica. Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao desfecho primário. Efeitos adversos foram mais comuns no grupo deferiprona, sendo que 5 pacientes tiveram o tratamento suspenso neste grupo.

Um ensaio clínico não randomizado comparou desferroxamina e deferiprona por 24 meses em pacientes com sobrecarga de ferro e talassemia. Dezesesseis pacientes que não toleraram o uso de desferroxamina foram tratados com deferiprona na dose de 75 mg/kg/dia e comparados com 40 pacientes que fizeram uso de desferroxamina (20-50 mg/kg/dia por infusão subcutânea). O desfecho avaliado foi a concentração de ferritina, e não houve diferença entre os dois grupos, mesmo que o grupo desferroxamina tenha apresentado uma baixa adesão ao tratamento (39). Entretanto, o fato de o estudo não ter sido randomizado pode sugerir um viés de seleção, o que fragiliza suas conclusões.

Caro e colaboradores(35) realizaram uma revisão sistemática da literatura a respeito da comparação de desferroxamina e deferiprona. A análise incluiu ensaios clínicos e séries de casos, totalizando 30 pacientes no grupo desferroxamina e 68 pacientes no grupo deferiprona. Redução dos estoques de ferro hepático foi mais comumente encontrada no grupo desferroxamina do que no grupo deferiprona, num seguimento de 45 meses (razão de chances de 19, intervalo de confiança de 95% de 2,4 a 151,4). O grau de melhora também foi maior no grupo desferroxamina.

Estudo de coorte histórico avaliou pacientes tratados em um centro italiano com desferroxamina e deferiprona entre 1995 e 2001. Com um seguimento médio dos pacientes de 6 anos, observou-se maior taxa de disfunção miocárdica entre os usuários de desferroxamina (20%) do que entre os usuários de deferiprona (4%)(40). O seguimento com ampliação da coorte com 3.610 pacientes/ano em uso de desferroxamina e 750 pacientes/ano de deferiprona confirmou os dados do estudo inicial. Na comparação basal dos pacientes, os níveis de ferritina eram significativamente superiores entre os em uso de deferiprona. Mesmo assim, 52 eventos cardiovasculares ocorreram no grupo da desferroxamina (incluindo 10 óbitos) e nenhum evento no grupo da deferiprona(41).

A literatura não permite uma conclusão definitiva a respeito da análise comparativa entre desferroxamina e deferiprona. Apresenta, entretanto, uma ampla experiência clínica e demonstração de eficácia com o uso da desferroxamina, sugerindo uma possível superioridade desta em relação à deferiprona em ensaios clínicos. Desta forma, recomenda-se que a desferroxamina seja considerada a primeira opção de tratamento, sendo reservada a deferiprona para pacientes com talassemia maior e que apresentem impossibilidade de uso de



desferroxamina, por contraindicação, intolerância ou dificuldade de administração.

O deferassirox, uma alternativa aceitável para pacientes que não tolerarem ou apresentarem contraindicações à desferroxamina ou à deferiprona, é um novo agente quelante de ferro, de uso oral, aprovado para o tratamento da sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões de sangue e hemossiderose transfusional, em pacientes adultos e pediátricos (2 ou mais anos de idade)(42).

Um ensaio clínico randomizado multicêntrico, comparando múltiplas doses de deferassirox com desferroxamina, demonstrou resultados semelhantes. Entretanto, o estudo é limitado pela falta de informações a respeito de metodologia (método de randomização, segredo da alocação - cegamento), comparação dos dados basais dos grupos, entre outros(43).

Um estudo de fase II comparou duas doses de deferassirox (10 e 20 mg/kg/dia) com desferroxamina (40 mg/kg/dia, 5 vezes/semana) em pacientes com hemossiderose transfusional. Após 48 semanas de tratamento, ocorreu redução semelhante dos estoques de ferro hepático tanto com a dose mais elevada de deferassirox quanto ao desferroxamina(44).

Outro estudo, também de fase II, avaliou o uso de deferassirox em crianças e adolescentes com talassemia. A avaliação de segurança e tolerabilidade foi o objetivo primário do estudo e a avaliação farmacocinética e de eficácia, objetivos secundários. Dos 40 pacientes que iniciaram o estudo, 39 finalizaram - um interrompeu precocemente por reação cutânea. A dose de 10 mg/kg/dia testada foi insuficiente para levar a um balanço negativo de ferro, de maneira que os estoques de ferro na 12ª semana de tratamento estavam maiores do que no início da avaliação(41).

Demonstrou-se que uma dose única diária de deferassirox promove 24 horas de cobertura ferroquelante e produz redução progressiva da concentração do ferro livre plasmático (ferro não ligado à transferrina) após múltiplas doses.

Cappellini e colaboradores(45) publicaram um estudo de fase III, randomizado e controlado, que comparou o deferassirox com a desferroxamina. O estudo envolveu cerca de 600 pacientes (metade deles tinha idade 16 ou menos anos de idade) com betatalassemia maior e sob transfusão regular de hemácias. O objetivo primário era demonstrar a não inferioridade do deferassirox em relação à desferroxamina pela determinação da concentração hepática de ferro (CHF) por biópsia hepática antes do início do tratamento e 12 meses após. As características demográficas, clínicas e laboratoriais de ambos os grupos de tratamento eram semelhantes e as doses de deferassirox (5-30 mg/kg/dia) e de desferroxamina (20-60 mg/kg/dia) administradas levaram em consideração a CHF inicial de cada paciente. Quanto ao objetivo primário, o estudo demonstrou a não inferioridade do deferassirox quando administrado em doses de 20-30 mg/kg/dia, que se correlacionaram com estabilização e redução da CHF, enquanto doses de 5-10 mg/kg/dia não foram suficientes para reduzir a CHF nos pacientes estudados. Em todos os grupos de tratamento, as variações nos valores séricos de ferritina foram dependentes da dose. Em pacientes com menos de 7 mg/g de peso seco de ferro hepático, as taxas de redução da CHF não foram significativas, registrando-se, inclusive, aumento da CHF no grupo tratado com deferassirox. Este achado deveu-se ao fato de esses pacientes terem recebido doses menores, 5 e 10 mg/kg/dia, muito baixas para esse grupo que recebia transfusões regularmente. Contudo, no subgrupo de pacientes que receberam 20-30 mg/kg/dia de deferassirox, por apresentarem CHF significativamente mais elevada, a taxa de redução da CHF foi maior para o grupo deferassirox.

Um estudo aberto, com 1 ano de seguimento, incluiu doentes de betatalassemia maior, com 2 ou mais anos de idade e sobrecarga de ferro relevante (CHF basal $18,0 \pm 9,1$ mg Fe/g de peso de fígado seco e ferritina basal de 3.356 ng/mL), usuários prévios de desferroxamina ou deferiprona. A dose inicial utilizada pela maior parte dos pacientes foi de 20 mg/kg/dia. O desfecho avaliado foi a redução da concentração de ferro no fígado. Duzentos e trinta e três pacientes completaram um ano de estudo. A taxa de sucesso clínico foi de 57% e a redução média de ferro no fígado foi de 3,4 mg Fe/g de peso de fígado seco. A maior parte dos pacientes (78%) teve de aumentar a dose do medicamento para 30 mg/kg/dia. Os eventos adversos relacionados ao uso do fármaco foram, na sua maioria, menores a moderados e se resolveram sem necessidade de descontinuidade do tratamento (46).

Em uma série de casos, Raphael e colaboradores (47) avaliaram retrospectivamente 59 pacientes pediátricos (89% com doença falciforme) em uso de deferassirox para tratamento de sobrecarga de ferro. Desses pacientes, 53% haviam sido tratados previamente com desferroxamina. A adesão ao tratamento oral foi de 76% dos pacientes. Os níveis de ferritina sérica tiveram um decréscimo de 30% em 12 meses. As alterações na creatinina e nas provas de função hepática foram pequenas, sendo que nenhum paciente precisou suspender o tratamento. Os autores concluíram que a utilização do deferassirox no dia a dia é segura e com boa adesão ao tratamento.

Estudo que incluiu 1.744 pacientes com várias anemias dependentes de transfusão e sobrecarga



de ferro teve por objetivo avaliar a melhor dose e estratégia terapêutica para o deferassirox. A dose inicial teve como base a oferta de ferro recebida nas transfusões e, a cada 3 meses, a dosagem de ferritina sérica e marcadores de segurança. O estudo mostrou que a dose mediana para o tratamento, em mg/kg/dia, foi de $24,3 \pm 5,5$ para a talassemia maior, $19,3 \pm 5,7$ para síndrome mielodisplásica, de $17,8 \pm 4,7$ para aplasia de medula óssea, de $20,2 \pm 3,8$ para anemia falciforme e de $18,6 \pm 5,6$ para o grupo de anemias raras. A correta dose de início do medicamento e o rápido acerto da dose em função do objetivo de se reduzir a carga de ferro no organismo mostraram-se relevantes para o sucesso terapêutico, sem aumento de toxicidade(15).

O estudo Cordelia(48) foi um ensaio clínico de fase II que objetivou demonstrar a não inferioridade do deferassirox em relação a desferoxamina na redução de ferro cardíaco em pacientes com beta-talassemia maior e mais do que 50 transfusões levando a sobrecarga de ferro. Ao final do seguimento os autores concluem pela não inferioridade. No estudo Thalassa(49), pacientes com talassemia não dependente de transfusão e com sobrecarga de ferro foram randomizados para duas doses de deferassirox ou placebo. Ao final de 1 ano, os grupos ativos apresentaram menores taxas de estoque de ferro.

O deferassirox foi também avaliado em um ensaio clínico randomizado de fase II para prevenir a sobrecarga de ferro iatrogênica em pacientes realizando quimioterapia para leucemia mieloide aguda(50). O estudo foi interrompido precocemente por excesso de eventos adversos gastrointestinais e toxicidade infecciosa no grupo que recebeu deferassirox.

Meerpohl e colaboradores realizaram meta-análise para avaliar o uso de deferassirox em pacientes com talassemias e sobrecarga de ferro(51). Incluíram ensaios clínicos randomizados que compararam com nenhum tratamento, placebo ou tratamento ativo. Os autores concluem que o deferassirox é uma alternativa terapêutica para estes pacientes, não sendo superior a desferoxamina, devendo ser reservada para pacientes não responsivos ou intolerantes a esta.

Os ensaios clínicos de fase I, II e III conduzidos com deferassirox incluíram mais de 1.000 pacientes, crianças com mais de 2 anos de idade, adolescentes e adultos, com diagnóstico de anemia hereditária ou adquirida dependentes de transfusão de hemácias, sobretudo betatalassemia maior, doença falciforme e síndrome mielodisplásica(52,53). Os estudos demonstraram que o fármaco é bem tolerado nas faixas etárias avaliadas e é eficaz em manter ou reduzir a concentração de ferro não somente do tecido hepático, mas também do miocárdio(54,55).

8.2 OBJETIVOS DA TERAPIA

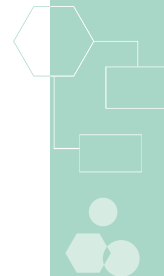
O objetivo principal da terapia quelante é reduzir os estoques de ferro do organismo. A terapia ótima deve minimizar os riscos de aparecimento de efeitos adversos e diminuir a ocorrência das complicações associadas à sobrecarga do ferro(6). A tentativa de manter a quantidade de ferro em níveis normais (correspondendo a concentrações hepáticas de 0,6-1,2 mg/g de peso de fígado seco) provavelmente reduz a chance de complicações secundárias à sobrecarga de ferro. Entretanto, o risco de efeitos adversos em decorrência do tratamento também aumenta de maneira significativa. Assim, uma estratégia conservadora na terapia com quelantes é manter o ferro corpóreo correspondente a concentrações hepáticas de 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco, mensurado a partir de biópsias hepáticas seriadas. O risco de toxicidade de desferoxamina com este objetivo é muito pequeno(5).

Se a avaliação da concentração de ferro hepático não puder ser realizada, a concentração de ferritina sérica deve ser utilizada. Em uma coorte de 97 pacientes com um seguimento médio de 12 anos, concentração de ferritina sérica acima 2.500 ng/mL foi o único parâmetro de impacto prognóstico na análise multivariada, estando este nível associado a eventos cardíacos e morte(56). O objetivo terapêutico, considerando-se valores de ferritina, é atingir concentrações menores de 1.000 ng/mL, concentração associada a muito baixo risco de ocorrência de complicações decorrentes de sobrecarga de ferro(5).

A correta avaliação dos estoques de ferro do organismo e a decisão do momento adequado para iniciar a terapia com quelantes constituem as principais dificuldades do tratamento dos pacientes com sobrecarga de ferro.

O momento ótimo para o início da terapia com quelantes continua um assunto controverso. Crescimento anormal foi observado em crianças tratadas com desferoxamina com menos de 3 anos de idade; paralelamente, anormalidades hepáticas foram relatadas em crianças que recebiam terapia transfusional devido à talassemia, mesmo antes desta idade(6).

Considerando que a mortalidade aumenta com ferritina acima de 2.500 ng/mL, a terapia quelante deve ser iniciada quando o paciente se encontrar com concentração de ferritina entre 1.000-2.500 ng/mL ou concentração de ferro hepático acima de 3,2 - 7 mg/g de peso de fígado seco.



8.3 FÁRMACOS

- Desferroxamina: frasco-ampola de 500 mg
- Deferiprona: comprimidos de 500 mg
- Deferasirox: comprimidos de 125, 250 e 500 mg

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Desferroxamina: 20-60 mg/kg/dia, em infusão subcutânea através de bomba de infusão, durante 8-24 horas.

- Dose inicial: 25 mg/kg/dia.
- Dose máxima: 60 mg/kg/dia.
- Esquema alternativo em adultos: 2.000 mg, por via intravenosa, durante transfusão de concentrado de hemácias.

Deferiprona: 75 mg/kg/dia, divididos em 3 administrações, por via oral.

- Dose máxima: 100 mg/kg/dia.

Deferasirox: 20 mg/kg/dia, por via oral, em dose única inicial.

- Dose máxima: 40 mg/kg/dia.

A cada 3 meses, com base na dosagem de ferritina sérica e nos marcadores de segurança, deve-se adequar a dose do medicamento.

8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Diminuição dos estoques de ferro do organismo, caracterizada por redução da ferritina sérica ou concentração do ferro hepático;
- Diminuição das complicações do excesso de ferro, como insuficiência cardíaca e cirrose hepática;
- Diminuição da mortalidade relacionada à sobrecarga de ferro em portadores de talassemia maior, anemia falciforme, síndrome mielodisplásica e anemias raras.

9 MONITORIZAÇÃO

Todos os pacientes devem ser acompanhados com avaliação trimestral de creatinina, aminotransferases/transaminases (AST/TGO, e ALT/TGP), gamaglutamiltransferase, fosfatase alcalina, bilirrubinas e ferritina sérica. O objetivo do tratamento é manter as concentrações de ferritina sérica abaixo de 1.000 ng/mL ou manter o ferro corpóreo correspondente a concentrações hepáticas de 3,2-7 mg/g de peso de fígado seco(5).

Pacientes em uso de desferroxamina devem ter acuidades visual e auditiva avaliadas antes do início do tratamento e anualmente após o início, uma vez que podem ocorrer catarata, neurite óptica, perdas visual e auditiva. As reações adversas mais comuns são cefaleia, dor abdominal, urina avermelhada, hipotensão arterial, urticária, vertigens, diarreia, náuseas e vômitos. Se a concentração hepática não puder ser regularmente avaliada, um índice de toxicidade, definido como a dose média de desferroxamina dividido pela concentração de ferritina, deve ser calculado para os pacientes, a cada 6 meses, e não deve exceder 0,02526. Pacientes com distúrbios visuais prévios ou que desenvolvam tal complicação com o tratamento não devem utilizar o medicamento.

Pacientes em uso de deferiprona devem ter hemograma antes do início do tratamento, semanalmente nos 3 primeiros meses após o início, podendo ser quinzenalmente após os 3 primeiros meses. Esta monitorização laboratorial deve ser realizada pelo risco de agranulocitose que ocorre em cerca de 1% dos pacientes tratados. A monitorização deste potencial efeito adverso deve ser feita continuamente. O surgimento de neutropenia abaixo de 500/mm³ impõe a suspensão permanente do uso de deferiprona. Os pacientes que apresentarem agranulocitose devem ser tratados conforme protocolo específico de neutropenias do Ministério da Saúde. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos, coloração avermelhada da urina, diarreia, dor abdominal, aumento de apetite e dores articulares(57-59).

Pacientes em uso de deferasirox devem ter as funções hepática e renal (creatinina e proteinúria) avaliadas antes do início do tratamento e semanalmente após o início. Após o primeiro mês de tratamento, as avaliações hepática e renal devem ser mensais. Está indicada a suspensão do fármaco quando houver insuficiência hepática ou depuração de creatinina abaixo de 40 mL/min. As reações



adversas mais comuns são dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, rash cutâneo, proteinúria e elevação de AST/TGO, ALT/TGP e de creatinina.

Cabe ressaltar que muitos pacientes bem quelados que continuam em transfusão regular poderão apresentar valores de ferritina sérica abaixo de 1.000 ng/mL, não estando indicada a suspensão do fornecimento do quelante. Tais pacientes continuam tendo excesso de ferro por transfusão, produzindo ferro livre, elemento que promove a injúria tecidual nos órgãos. Nestes casos, deve-se orientar a redução da dose, e não a suspensão dos medicamentos(60).

10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001;47-61.
2. Phatak P, Brissot P, Wurster M, Adams PC, Bonkovsky HL, Gross J, et al. A phase 1/2, dose-escalation trial of deferasirox for the treatment of iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *Hepatology*. 2010;52(5):1671-779.
3. Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med*. 1999;341(2):99-109.
4. Fosburg M, Nathan D, Wayne A. Treatment of Cooley's anemia: deferoxamine provocation test. *Blood*. 1990;76(9):1897.
5. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood*. 1997;89(3):739-61.
6. Giardina PJ, Grady RW. Chelation therapy in beta-thalassemia: the benefits and limitations of desferrioxamine. *Semin Hematol*. 1995;32(4):304-12.
7. Vecchio C, Derchi G. Management of cardiac complications in patients with thalassemia major. *Semin Hematol*. 1995;32(4):288-96.
8. Ladis V, Berdousi H, Palamidou F, Agrafioti C, Papadopoulou A, Anagnostopoulos G, et al. Morbidity and mortality of iron intoxication in adult patients with thalassemia major, and effectiveness of chelation. *Transfus Sci*. 2000;23(3):255-6.
9. WC W, JN L. Philadelphia: Willians and Wilkins. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology* 1999. p. 1346-97.
10. Gonçalves SC PP, Amaral KM, Krug BC, Silla LMR, Mattos AA. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas - medicamentos excepcionais. Porto Alegre: Ministério da Saúde;. Porto Alegre: Ministério da Saúde 2002. 277-92 p.
11. Rosse WF, Nalla M, Petz LD, Steinberg MH. New Views of Sickle Cell Disease Pathophysiology and Treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2000:2-17.
12. Steensma DP, Tefferi A. The myelodysplastic syndrome(s): a perspective and review highlighting current controversies. *Leuk Res*. 2003;27(2):95-120.
13. Camaschella C. Hereditary sideroblastic anemias: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Semin Hematol*. 2009;46(4):371-7.
14. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. *Am J Hematol*. 2009;84(11):729-32.
15. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. 2010;95(4):557-66.
16. McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional hemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(1):iii-iv, ix-xi, 1-121.

17. BRATS. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Deferasirox para o tratamento da sobrecarga de ferro. [citado: out, 2009] Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/newsletter/brats/2009/BRATS7.pdf>.
18. Beutler E, Felitti V, Gelbart T, Ho N. The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Intern Med*. 2000;133(5):329-37.
19. Chapman RW, Morgan MY, Laulicht M, Hoffbrand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci*. 1982;27(10):909-16.
20. Kirk P, He T, Anderson LJ, Roughton M, Tanner MA, Lam WW, et al. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32(2):315-9.
21. Olthof AW, Sijens PE, Kreeftenberg HG, Kappert P, Irwan R, van der Jagt EJ, et al. Correlation between serum ferritin levels and liver iron concentration determined by MR imaging: impact of hematologic disease and inflammation. *Magn Reson Imaging*. 2007;25(2):228-31.
22. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Papassotiriou I, Stamoulakatou A, Ourailidis A, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2004;126(5):736-42.
23. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106(4):1460-5.
24. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;105(2):855-61.
25. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000;95(4):1229-36.
26. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*. 1989;73(3):403-9.
27. Hoffbrand AV, AL-Refaie F, Davis B, Siritanakatkul N, Jackson BF, Cochrane J, et al. Long-term trial of deferiprone in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood*. 1998;91(1):295-300.
28. Collins AF, Fassos FF, Stobie S, Lewis N, Shaw D, Fry M, et al. Iron-balance and dose-response studies of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in iron-loaded patients with sickle cell disease. *Blood*. 1994;83(8):2329-33.
29. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol*. 1998;103(2):361-4.
30. Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, Stamoulakatou A, Meletis J, Ourailidis A, et al. Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Ann Hematol*. 2005;84(7):434-40.
31. Tsironi M, Polonifi K, Deftereos S, Farmakis D, Andriopoulos P, Moyssakis I, et al. Transfusional hemosiderosis and combined chelation therapy in sickle thalassemia. *Eur J Haematol*. 2005;75(4):355-8.
32. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA, et al. Long-term safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med*. 1998;339(7):417-23.
33. Addis A, Loebstein R, Koren G, Einarson TR. Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55(1):1-6.
34. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol*. 2002;118(1):330-6.
35. Caro J, Huybrechts KF, Green TC. Estimates of the effect on hepatic iron of oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine for treatment of iron overload in thalassemia major: a systematic review. *BMC Blood Disord*. 2002;2(1):4.
36. Olivieri NF, Koren G, Hermann C, Bentur Y, Chung D, Klein J, et al. Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients. *Lancet*. 1990;336(8726):1275-9.
37. Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron RG, et al. Iron-chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1995;332(14):918-22.



38. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28(2):196-208.
39. Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E, et al. Phase II clinical evaluation of deferiasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica*. 2006;91(10):1343-51.
40. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003;88(5):489-96.
41. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107(9):3733-7.
42. NICE: The All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report deferiasirox (Exjade®)-June 2008. [citado: 21 out 2009]. Disponível em: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/deferiasirox%20Exjade%20FAR.pdf>.
43. Galanello R. Evaluation of ICL670, a once-daily oral iron chelator in a phase III clinical trial of beta-thalassemia patients with transfusional iron overload. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:183-5.
44. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferiasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica*. 2006;91(7):873-80.
45. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferiasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62.
46. Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferiasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol*. 2009;82(6):458-65.
47. Raphael JL, Bernhardt MB, Mahoney DH, Mueller BU. Oral iron chelation and the treatment of iron overload in a pediatric hematology center. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):616-20.
48. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Beloul K, et al. A multicenter, randomized, open-label trial evaluating deferiasirox compared with deferoxamine for the removal of cardiac iron in patients with (beta)-thalassemia major and iron overload (CORDELIA). *Blood*. 2012;120(21).
49. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, et al. Deferiasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-7.
50. Kennedy GA, Morris KL, Subramonpillai E, Curley C, Butler J, Durrant S. A prospective phase II randomized study of deferiasirox to prevent iatrogenic iron overload in patients undertaking induction/consolidation chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;161(6):794-801.
51. Meerpohl JJ, Antes G, Rücker G, Fleeman N, Motschall E, Niemeyer CM, et al. Deferiasirox for managing iron overload in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD007476.
52. Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B, Dorn-Beineke A, Lutz K, Leismann O, et al. Deferiasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload--a phase-II study. *Ann Hematol*. 2009;88(4):301-10.
53. Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferiasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008;80(2):168-76.
54. Wood JC, Kang BP, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Glynos T, et al. The effect of deferiasirox on cardiac iron in thalassemia major: impact of total body iron stores. *Blood*. 2010;116(4):537-43.
55. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Chan LL, Aydinok Y, et al. Efficacy of deferiasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassemia. *Blood*. 2010;115(12):2364-71.
56. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 1994;331(9):574-8.
57. Brittenham GM, Nathan DG, Olivieri NF, Pippard MJ, Weatherall DJ. Deferiprone versus desferrioxamine in thalassaemia, and T2* validation and utility. *Lancet*. 2003;361(9352):183; author reply -4.
58. Richardson DR. Deferiprone: greater efficacy at depleting myocardial than hepatic iron? *Lancet*. 2002;360(9332):501-2.
59. Taher A, Sheikh-Taha M, Koussa S, Inati A, Neeman R, Mourad F. Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in iron-loaded thalassemia patients. *Eur J Haematol*. 2001;67(1):30-4.

60. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Hershko C, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006;108(9):3195-203.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE DESFERROXAMINA, DEFERIPRONA, DEFERASIROX

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **desferroxamina**, **deferiprona** e **deferasirox** para o tratamento de **sobrecarga de ferro**.

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

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

- diminuição dos estoques de ferro do organismo;
- diminuição das complicações decorrentes do excesso de ferro, como as cardíacas e hepáticas; e
- diminuição da mortalidade em portadores de talassemia.

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

- desferroxamina e deferasirox na gestação: fator de risco C (significa que risco para bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- deferiprona na gestação: estudos em animais demonstraram anormalidades nos descendentes; não foram feitos estudos em humanos; e não há classificação sobre a gestação pela FDA (*Food and Drug Administration*).
- em gestantes, a decisão deve ser individualizada e, caso se opte por usar o medicamento, fazê-lo apenas após o primeiro trimestre;
- **efeitos adversos mais comuns da desferroxamina:** reações no local de aplicação da injeção (dor, inchaço, coceira, vermelhidão), urina escura, vermelhidão da pele, coceira, reações alérgicas, visão borrada, catarata, distúrbios de audição, zumbidos, tontura, dificuldade para respirar, desconforto abdominal, diarreia, câibra nas pernas, taquicardia, febre, retardo no crescimento (em pacientes que iniciam o tratamento antes dos 3 anos de vida), distúrbio renal, suscetibilidade a infecções (*Yersinia* e *mucormicose*);
- **efeitos adversos mais comuns da deferiprona:** infecções (febre, dor de garganta, sintomas gripais), dor e inchaço nas articulações, dor abdominal, náusea, vômitos, alteração de apetite, urina escura, elevação de enzimas hepáticas (ALT), diminuição das células brancas do sangue e agranulocitose (reversíveis com a suspensão do tratamento);
- **efeitos adversos mais comuns da deferasirox:** distúrbios gastrointestinais (incluindo náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, distensão abdominal, constipação, indigestão); elevação da creatinina sérica, erupção cutânea, dores de cabeça; reações menos comuns: tontura, febre, dor de garganta, ansiedade, distúrbios do sono, cansaço, mudança na cor da pele e inchaço de extremidades.

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

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

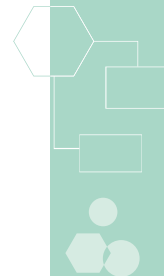
() Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() desferroxamina

() deferiprona

() deferasirox



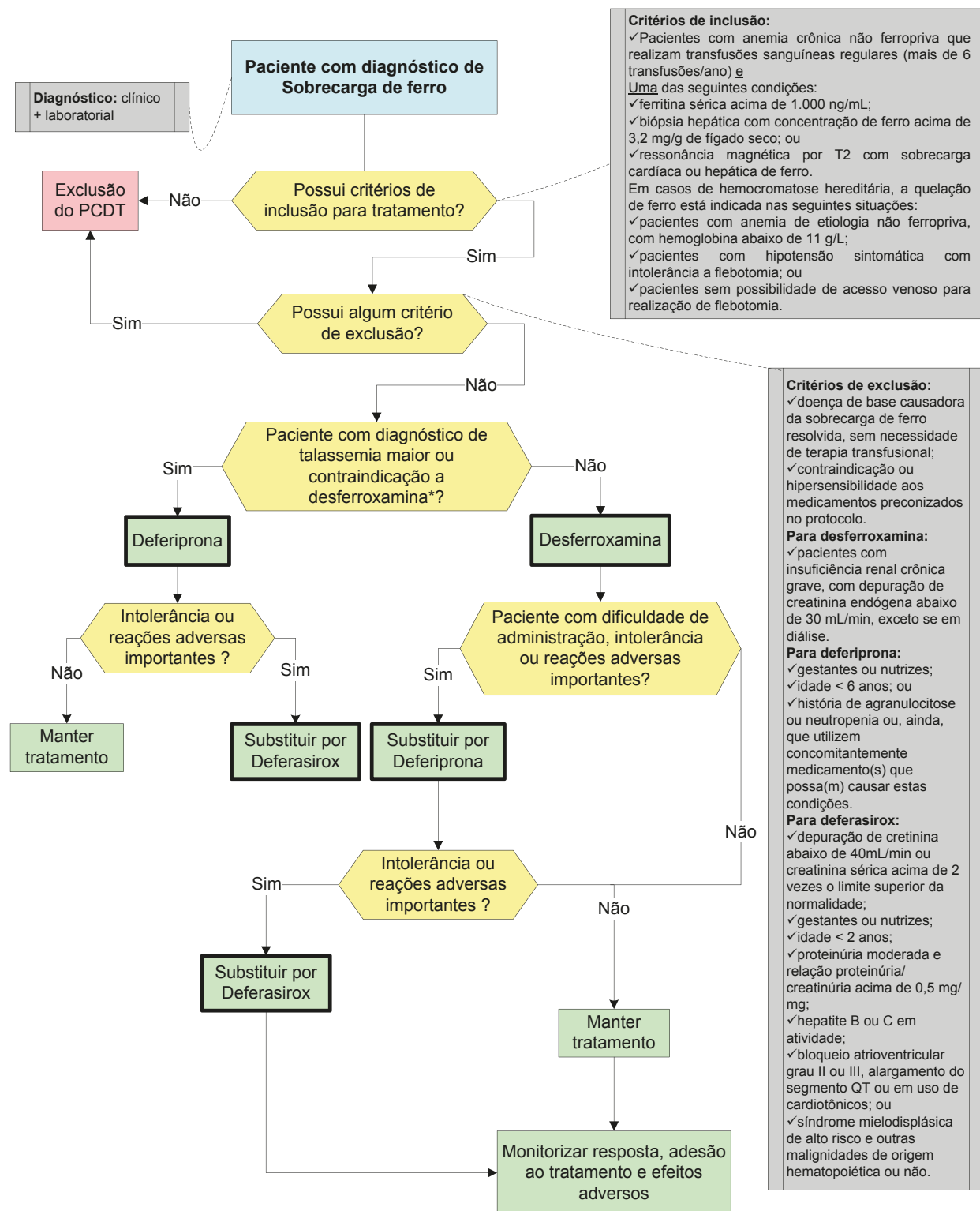
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

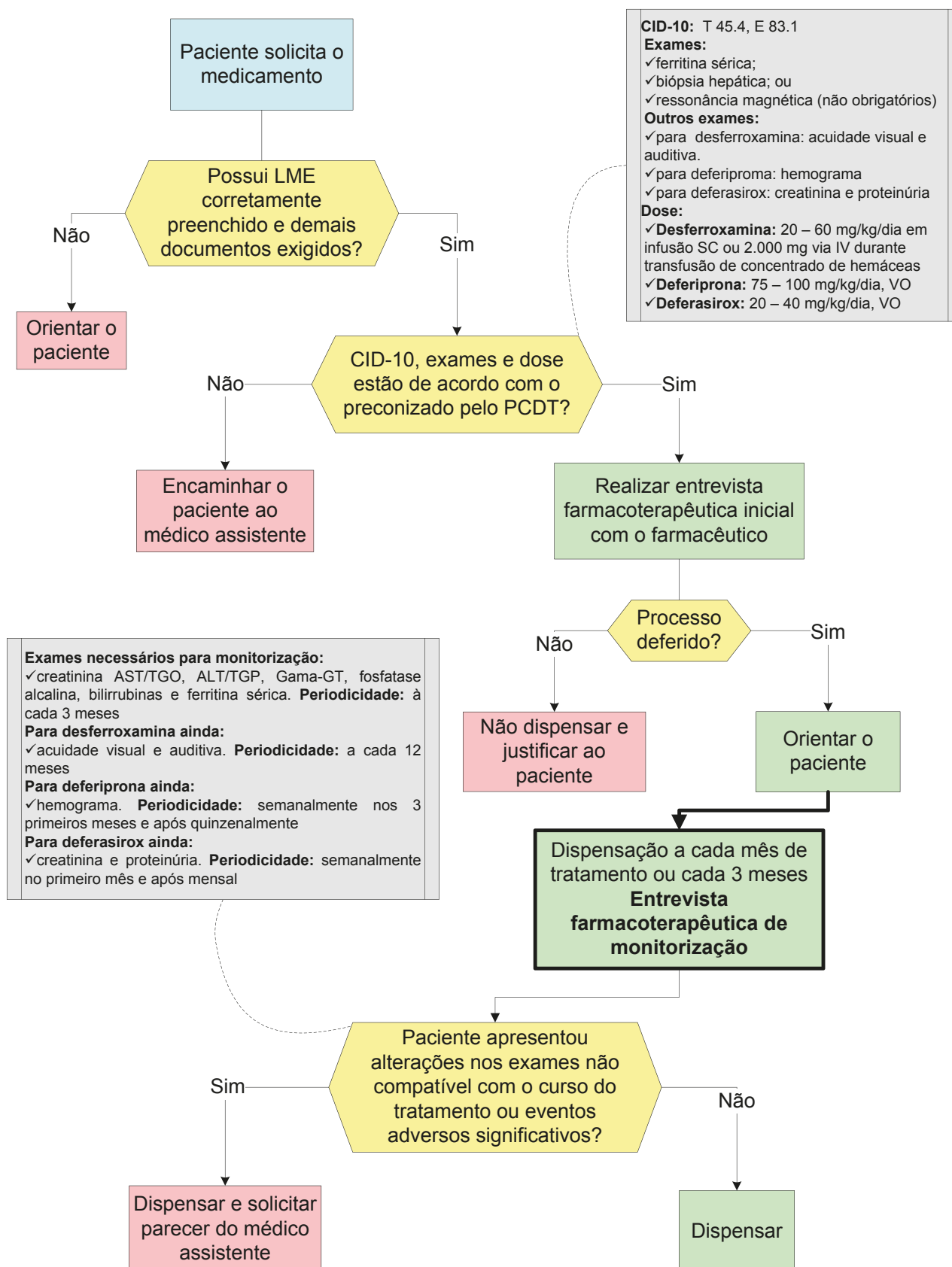


FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO SOBRECARGA DE FERRO



*Deferasirox é primeira escolha de tratamento em pacientes com contraindicações a deferiprona ou desferroxamina.

FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE DESFERROXAMINA, DEFERIPRONA E DEFERASIROX SOBRECARGA DE FERRO



FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

SOBRECARGA DE FERRO

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

CNS: _____ RG: _____

DN: ____/____/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M

Endereço: _____

Telefones: _____

Médico assistente: _____ CRM: _____

Telefones: _____

Nome do cuidador: _____

Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a situação clínica associada à sobrecarga de ferro?

☐ hemocromatose hereditária → 1ª opção é a flebotomia. Indicação de quelantes de ferro se houver intolerância a flebotomia ou anemia de etiologia não ferropriva, com hemoglobina abaixo de 11 g/L

☐ hemossiderose secundária (sobrecarga transfusional) → indicação de quelantes de ferro

☐ talassemia maior

☐ anemia falciforme

☐ anemia aplásica refratária

☐ síndromes mielodisplásicas

☐ aplasia pura de série eritroide

☐ leucemias agudas

2.2 Qual idade de diagnóstico? _____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

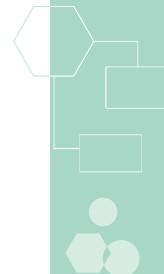
2.4 Faz uso de outros medicamentos? ☐ não ☐ sim → Quais?

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

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____



3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames laboratoriais*

	Inicial						
Data prevista							
Data							
Creatinina							
AST/TGO							
ALT/TGP							
GGT							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
Ferritina sérica**							
Proteinúria							

Data prevista							
Data							
Creatinina							
AST/TGO							
ALT/TGP							
GGT							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
Ferritina sérica**							
Proteinúria							

* os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento.

** pacientes bem quelados que continuam em transfusão regular poderão apresentar valores de ferritina sérica abaixo de 1.000 ng/mL, não estando indicada a suspensão do fornecimento do quelante. Nestes casos, deve-se orientar a redução da dose, e não a suspensão dos medicamentos.

Para deferiprona

	Inicial	1° sem	2° sem	3° sem	4° sem	5° sem	6° sem
Data prevista							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							

	7° sem	8° sem	9° sem	10° sem	11° sem	12° sem
Data prevista						
Data						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						



	4° mês	5° mês	6° mês	7° mês	8° mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data prevista									
Data									
Hemoglobina									
Leucócitos									
Neutrófilos									
Linfócitos									
Plaquetas									

Para deferiprona:3.1 Neutropenia abaixo de 500/mm³?

não → Dispensar

sim → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente. Indica a suspensão permanente do uso de deferiprona. Os pacientes que apresentarem agranulocitose devem ser tratados conforme protocolo específico de neutropenias do Ministério da Saúde

Para desferroxamina:

3.2 Houve avaliação da acuidade visual e auditiva antes do início do tratamento e anualmente após o início?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para realização desta avaliação. Pacientes com distúrbios visuais prévios ou que desenvolvam tal complicação com o tratamento não devem utilizar o medicamento.

sim → Passar para a pergunta 3.2.1

3.2.1 Avaliações foram normais?

não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente.

sim → Dispensar

Para deferasirox:

3.3 Houve alteração significativa nas enzimas hepáticas ou creatinina abaixo de 40 mL/min?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente. Está indicada a suspensão do fármaco quando houver insuficiência hepática ou depuração de creatinina abaixo de 40 mL/min.

Para todos medicamentos:

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos adversos – Anexo I)

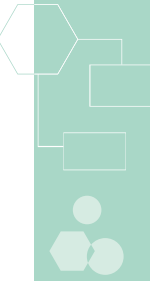
não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.5

3.5 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE**SOBRECARGA DE FERRO**☐ **DESFERROXAMINA** ☐ **DEFERIPRONA** ☐ **DEFERASIROX**

ESTE É UM GUIA QUE CONTÉM ORIENTAÇÕES SOBRE SUA DOENÇA E O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO **SUS**.

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

1 DOENÇA

- É uma condição causada pelo acúmulo de ferro proveniente da dieta, uso inadequado de sais de ferro e transfusões de sangue.
- Se não tratada podem ocorrer complicações no coração e no fígado.

2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos diminuem os estoques de ferro no organismo e as complicações do seu excesso no coração e no fígado.
- Diminuem a mortalidade em portadores de talassemia maior, anemia falciforme, síndrome mielodisplásica e anemias raras.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

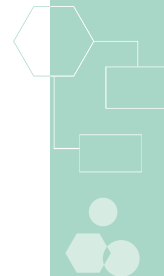
- Conserve o medicamento na embalagem original, bem fechados
- Mantenha o medicamento fora do alcance das crianças.
- Guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro).

4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Deferasirox:** tome os comprimidos sem mastigar, com água, 30 minutos antes das refeições.
- **Deferiprona:** tome o comprimido sem mastigar, com água, de preferência junto às refeições.
- **Desferroxamina:** deve ser aplicado por via subcutânea ou intravenosa em ambiente hospitalar e sob a supervisão de um profissional de enfermagem.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor no abdômen e problemas na pele, entre outras.
- **Desferroxamina:** pode causar reações no local da aplicação, tais como dor, vermelhidão, inchaço ou coceira.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.



- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

- Converse com o farmacêutico do SUS para saber quais os documentos e exames são necessários para continuar recebendo os medicamentos.

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 DO SUS.



EDITORES E EQUIPE TÉCNICA



EDITORES

Paulo Dornelles Picon

Médico Internista

Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS

Professor Associado da FAMED - UFRGS

Professor Titular da FAMED - Universidade de Passo Fundo/RS

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica

Cancerologista pelo Instituto Nacional do Câncer/MS

Especialista em Educação para a Saúde e MBA Executivo em Saúde - UFRJ

Secretaria de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico

Mestre em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina

Especialista em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela Universidade de São Paulo

Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - Ministério da Saúde

EQUIPE DA COORDENAÇÃO EXECUTIVA

Alessandra Moura Martins

Graduanda em Administração pela Faculdade

Monteiro Lobato

Assistente Administrativa

Alexandre Forte Lombardi

Tecnólogo em Processos de Produção Mecânica

pela FATEC-SP / UNESP

MBA em Gestão de Processos e Projetos Organizacionais

Analista de Sustentabilidade Social do HAOC

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica pela UFRGS

Especialista em Administração Hospitalar pela PUCRS

Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica pela PUCRS

Especialista em Farmácia em Oncologia

Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS

Cleusa Ramos Enck

Nutricionista

Especialista em Administração Hospitalar

Mestrado em Educação

Superintendente de Desenvolvimento Humano e

Institucional do HAOC

Izolda Machado Ribeiro

Enfermeira

MBA Executivo em Saúde

Especialista em Serviços de Saúde

Gerente de Projetos do HAOC

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica pela UFRGS

Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS

Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS

Márcia Galdino da Silva

Administradora pela União Educacional de Brasília

Especialista em Auditoria e Gestão em Saúde

Consultora Técnica - DAET/SAS – MS

GRUPO TÉCNICO

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi

Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Andry Fiterman Costa

Médico
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Luciana Costa Xavier

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Angélica Pires Ferreira

Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Beatriz Antunes de Mattos

Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Inez Pordeus Gadelha

Médica
Ministério da Saúde

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Mileine Mosca

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Clarice Alegre Petramale

Médica
Ministério da Saúde

Paulo Dornelles Picon

Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Gabriela Vilela de Brito

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Priscila Gebrim Louly

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Heber Dobis Bernarde

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

Ivan Ricardo Zimmermann

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel do Nascimento Júnior

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre

Farmacêutico
Ministério da Saúde

Júlia Souza Vidal

Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos

Economista
Ministério da Saúde

CONSULTORES

Alessandro Finkelsztejn

Médico Neurologista Contratado do HCPA
Mestrado e Doutorado em Epidemiologia pela UFRGS

Andry Fiterman Costa

Médico Internista do HCPA
Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS

Bárbara Corrêa Krug

Farmacêutica pela UFRGS
Especialização em Administração Hospitalar - PUCRS
Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS

Beatriz Antunes de Mattos

Médica pela UFCSPA
Especialização em Pneumologia e Medicina Interna pela UFRGS

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Farmacêutica pela PUCRS
Especialização em Farmácia em Oncologia pelo HNV
Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS

Carisi Anne Polanczyk

Mestrado e Doutorado em Ciências da Saúde: Cardiologia
e Ciências Cardiovasculares pela UFRGS
Professora adjunta da UFRGS
Chefe do Serviço de Cardiologia do HNV

Carlos Oscar Kieling

Médico Contratado do Serviço de Pediatria e do Programa de
Transplante Hepático Infantil do HCPA
Mestrado em Pediatria pela UFRGS
Doutorado em Gastroenterologia e Hepatologia pela UFRGS

Carlos Roberto de Mello Rieder

Médico neurologista do Serviço de Neurologia do HCPA
Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS
Doutorado em Clinical Neuroscience, Birmingham University,
Inglaterra
Professor do PPG Ciências da Saúde (UFRGS) e Ciências da
Reabilitação (UFCSPA)
Professor de Neurologia, Universidade Federal Ciências da Saúde
de Porto Alegre (UFCSPA)

Carolina da Fonte Pithan

Médica Hemoterapeuta do Hospital Presidente Vargas
Médica Hematologista do Hospital Nossa Senhora da
Conceição (HNSC)
Especialista em Hematologia e Hemoterapia - HCPA e Clínica
Médica no Hospital Pompéia, Caxias do Sul
Mestrado em Epidemiologia pela UFRGS

Claudia Mengarda

Médica Ginecologista e Obstetra
Mestrado em Clínica Médica pela UFRGS

Claiton Viegas Brenol

Médico Reumatologista
Mestrado e Doutorado em Medicina pela UFRGS
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna
da FAMED/UFRGS
Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
da FAMED/UFRGS

Cláudio Augusto Marroni

Médico gastroenterologista
Mestrado em Farmacologia
Doutorado em Ciências em Gastroenterologia
Professor Associado da Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre

Cristiane Kopacek

Médica Endocrinologista Pediátrica do Serviço de Referência
em Triagem Neonatal do RS
e do Hospital da Criança Santo Antônio - Porto Alegre
Mestrado em Endocrinologia pela UFRGS

Elvino José Guardão Barros

Mestrado em Nefrologia pela UFRGS
Doutorado em Medicina pela UFSP
Professor Associado da FAMED – UFRGS

Emilio Hideyuki Moriguchi

PhD in Medicine - Tokai University, School of Medicine
Coordenador do Núcleo de Geriatria e Gerontologia do HNV
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da
Faculdade de Medicina da UFRGS

Francisco José Veríssimo Veronese, PhD

Médico do Serviço de Nefrologia do HCPA
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna
da FAMED - UFRGS
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFRGS

Gilberto Bueno Fisher

Professor Titular de Pediatria - UFCSPA
Doutorado em Pneumologia pela UFRGS

Guilherme Becker Sander

Médico Gastroenterologista do HCPA
Mestrado em Ciências em Gastroenterologia pela UFRGS
Doutorado em Gastroenterologia pela FAMED - UFRGS



Guilherme Geib

Médico do Serviço de Oncologia do HCPA e do Centro de Oncologia do HMV.

Mestrado em Epidemiologia pela UFRGS

Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber

Médico Contratado do Serviço de Medicina Interna do HCPA

Professor Permanente do Programa de Pós Graduação em Medicina da UFRGS

Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS

Henrique Jorge Guedes Neto

Médico voluntário da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Responsável pelo ambulatório de Linfedemas e Angiodisplasias da Santa Casa de São Paulo

Professor do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Doutorado

Heber Dobis Bernarde

Farmacêutico pela Universidade Positivo

Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde pelo IECS-Argentina

Consultor Técnico DAF/SCTIE - MS

Henrique Neves da Silva Bittencourt

Médico Hematologista do Serviço de Hematologia/Oncologia do Centro Hospitalar Universitário Sainte-Justine - Montreal, Canadá

Professor Adjunto da FAMED da Universidade de Montreal, Canadá

Doutorado em Clínica Médica pela FAMED - UFRGS

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Médica Geneticista do HCPA

Professora Adjunta da FAMED - UFRGS

Doutorado em Ciência Genética pela UFRGS

Ivan Ricardo Zimmermann

Farmacêutico Bioquímico pela UFSC

Especialista em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela USP

Doutorando em Ciências da Saúde pela UnB

Analista Técnico de Políticas Sociais – DAF/SCTIE/MS

Jane Mattei

Médica Oncologista

Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS

José Augusto Bragatti

Médico do HCPA

Chefe da Unidade de Eletroencefalografia do HCPA

Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS

José Geraldo Lopes Ramos

Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FAMED – UFRGS

Doutorado em Medicina pela UFRGS

José Miguel Dora

Médico da Assessoria de Operações Assistenciais do HCPA

Doutor em Endocrinologia pela UFRGS

José Roberto Lapa e Silva

Professor Titular de Pneumologia da FAMED - UFRJ

Mestrado em Pneumologia e Tisiologia pela UFRJ

Doutorado em Imunopatologia pelo National Heart and Lung Institute/Imperial College London

José Vanildo Morales

Professor Associado do Departamento de Medicina Interna da FAMED - UFRGS

Doutorado em Nefrologia pela UFRGS

Karine Medeiros Amaral

Farmacêutica pela UFRGS

Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS

Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS

Leila Beltrami Moreira

Professora Associada do Departamento de Farmacologia da UFRGS

Coordenadora da Comissão de Medicamentos do HCPA

Pesquisadora do Instituto para Avaliação de Tecnologias em Saúde

Doutorado em Clínica Médica pela UFRGS

Luciana Costa Xavier

Farmacêutica pela UFMG

Especialista em Gerenciamento de Projetos pela FGV

Especializanda em Avaliação em Saúde pela ENSP/Fiocruz

Analista Técnica de Políticas Sociais – DAF/SCTIE-MS

Luiz Roberto de Fraga Brusch

Médico Reumatologista

Consultor Técnico da SES- RS

Consultor em Reumatologia do MS

Márcia Lorena Fagundes Chaves

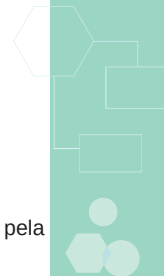
Médica Neurologista Chefe do Serviço de Neurologia do HCPA

Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS

Maria Angélica Pires Ferreira

Médica Executiva da Comissão de Medicamentos do HCPA

Mestrado em Pneumologia pela UFRGS

**Mileine Mosca**

Farmacêutica pela UNIVILLE
Especializanda em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela USP
Consultora Técnica do DAF/SCTIE/MS

Paulo Silva Belmonte de Abreu

Professor Associado Departamento de Psiquiatria FAMED - UFRGS
Mestre em Health Sciences pela the Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
Doutor em Clínica Médica UFRGS
Chefe do Departamento de Psiquiatria da UFRGS
Coordenador do Ambulatório de Esquizofrenia do HCPA

Paulo Dornelles Picon

Professor Associado da FAMED - UFRGS
Professor Titular de Farmacologia da FAMED - Universidade de Passo Fundo-RS
Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS

Poli Mara Spritzer

Professora Titular do Departamento de Fisiologia da UFRGS
Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Ginecológica, do Serviço de Endocrinologia do HCPA
Coordenadora do Instituto Nacional de Hormônios e Saúde da Mulher
Mestrado em Fisiologia pela UFRGS
Doutorado em Endocrinologia pela USP/Ribeirão Preto

Rafael Henriques Candiago

Médico Psiquiatra
Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas: Psiquiatria - UFRGS

Rafael Selbach Scheffel

Médico Endocrinologista
Médico contratado do Serviço de Medicina Interna do HCPA
Doutorando do PPG de Endocrinologia da UFRGS

Regina Helena Elnecave

Médica Endocrinologista Pediátrica do HCPA
Mestrado em Ciências Biológicas
Doutorado em Medicina pela UFRGS
Professora da FAMED – UFRGS

Ricardo Machado Xavier

Médico Reumatologista
Professor Associado da FAMED – UFRGS
Doutorado em Imunologia pela Shimane Medical University

Ricardo de March Ronsoni

Farmacêutico Bioquímico pela UFSC
Mestrado em Saúde Pública pela ENSP/Fiocruz
Especializando em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela USP
Consultor Técnico DAF/SCTIE - MS

Roberto Eduardo Schneiders

Farmacêutico Bioquímico pela UFSC
Especialista em Saúde Pública pela UFSC
Especialista em Avaliações Econômicas de Tecnologias em Saúde pelo IECS-Argentina
Mestre em Ciências da Saúde pela UnB
Analista Técnico de Políticas Sociais – DAF/SCTIE/MS

Rossana Corbo Ramalho de Mello

Médica Endocrinologista do Hospital do Câncer do INCA
Professora Adjunta do Departamento de Radiologia da UFRJ
Mestrado em Endocrinologia pela UFRJ
Doutorado em Medicina Nuclear pela UFRJ

Tania Weber Furlanetto

Professora do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas UFRGS
Mestre em Endocrinologia pela PUC-RJ
Doutorado em Endocrinologia, EPM-UNIFESP

Themis Reverbel da Silveira

Professora dos Programas de Pós-Graduação de Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente e de Gastroenterologia da UFRGS
Professora de Medicina da FAMED - ULBRA – Canoas
Mestrado em Gastroenterologia pela UFRGS
Doutorado em Genética pela UFRGS



A graphic with a green background. On the left, the text 'SOS' is in large white letters, and 'Anexo I' is in smaller white letters below it. On the right, there is a molecular structure diagram with hexagons and circles. In the foreground, there are several 3D pills: a yellow and green capsule, a white round tablet, a light blue round tablet, and a dark blue round tablet.

Anexo I

Observar as reações adversas já relatadas de acordo com o medicamento utilizado.
*** Intensidade:** (L) Leve; (M) Moderada; (A) Acentuada
♠Conduta: (F) farmacológica (indicação de medicamentos de venda livre) (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros) (EM) encaminhamento ao médico assistente (OU) outro (descrever)

CARTA-MODELO

Anexo II



Carta do Farmacêutico para o Médico

Data: ____/____/____

Prezado Dr.(a) _____

Em virtude do trabalho de acompanhamento farmacoterapêutico realizado nas unidades de dispensação do SUS, estamos encaminhando o paciente _____ (nome do paciente), em uso do(s) medicamento(s) _____ para:

☐ avaliação sobre os eventos adversos apresentados:

☐ avaliação das seguintes alterações dos exames laboratoriais:

A próxima dispensação do(s) medicamento(s) _____ dependerá de seu parecer favorável à continuidade do tratamento.

Atenciosamente,

Assinatura e carimbo do farmacêutico responsável

Carta do Médico para o Farmacêutico

Data: ____/____/____

Prezado Farmacêutico(a) _____

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

A reação apresentada parece ser:

☐ provável: Justificativa: _____

☐ improvável: Justificativa: _____

Conduta:

☐ Autorizo a continuidade do tratamento.

☐ Não autorizo a continuidade do tratamento.

Atenciosamente,

Assinatura e carimbo do médico responsável

Tratamientos: _____

[illegible]

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Anexo IV



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

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

Este livro foi produzido em dezembro de 2013.
Foi utilizado no revestimento da capa dura papel couchê 150g/m²;
na guarda papel couchê fosco 225g/m²; e, no miolo, papel couchê fosco 115g/m².
Revisão da linguagem e padronização técnica:
Officium - Assessoria, Seleção e Habilitação Ltda.
Produção eletrônica e editoração gráfica: Kromak Images (gerada em Adobe Illustrator CS5.5
e Adobe InDesign CS5.5 nos tipos arial, arial Bold e arial italic).
Impressão e acabamento: Gráfica Editora Pallotti, São Leopoldo-RS

ISBN 978-85-334-2097-7



DISQUE SAÚDE

136

Ouvidoria Geral do SUS.
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde
do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



Ministério da
Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA



Hospital Alemão
OSWALDO CRUZ

SUSTENTABILIDADE
SOCIAL

PROJETOS PARA O DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS