

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção à Saúde



# PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

## Volume 2

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília - DF  
2010

© 2010. **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. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens dessa 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: <http://www.saude.gov.br/bvs>

**SÉRIE A. NORMAS E MANUAIS TÉCNICOS**

**TIRAGEM: 2ª EDIÇÃO - 10.000 EXEMPLARES**

**JOSÉ GOMES TEMPORÃO**

Ministro de Estado da Saúde

**ALBERTO BELTRAME**

Secretário de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde

**Elaboração, distribuição e informações:**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA  
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 9º andar  
CEP:70058-900

Brasília - DF

Tel.: (61) 3315.2626

Fax: (61) 3226.3674

e-mail: [dae@saude.gov.br](mailto:dae@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sas](http://www.saude.gov.br/sas)

**HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ**

Unidade de Sustentabilidade Social

R. Javari, 182, B. Mooca

São Paulo - SP

Tel.: (11) 2081.6400

e-mail: [livroprotocolos@haoc.com.br](mailto:livroprotocolos@haoc.com.br)

Home Page: [www.hospitalalemao.org.br](http://www.hospitalalemao.org.br)

**EDITORES**

PAULO DORNELLES PICON

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

ALBERTO BELTRAME

**EQUIPE DA COORDENAÇÃO EXECUTIVA**

BÁRBARA CORRÊA KRUG

INDARA CARMANIM SACCILOTTO

ISABEL CRISTINA ANASTÁCIO MACEDO

KARINE MEDEIROS AMARAL

LILIANA RODRIGUES DO AMARAL

MÁRCIA GALDINO DA SILVA

MAURO MEDEIROS BORGES

VANESSA DE FARIA SANTOS KUSSLER

**GRÁFICA EDITORA PALLOTTI**

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

CEP: 93032-550

São Leopoldo - RS

Tel.: (51) 3081.0801

CNPJ: 95.602.942/0016-32

[www.graficapallotti.com.br](http://www.graficapallotti.com.br)

**Normalização:** Scibooks/Scientific

**Revisão:** Officium-Assessoria,  
Seleção e Habilitação Ltda.

**Produção Eletrônica:** Kromak Images

**Projeto Gráfico:** Vanessa Fick

**Diagramação:** Alex Santos, Denis Xavier, Jurandir Martins

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Impresso no Brasil / Printed in Brazil  
Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.  
Departamento de Atenção Especializada

Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: v. 2 / Ministério da Saúde,  
Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada.  
– Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

CD-ROM – Série A. Normas e Manuais Técnicos

ISBN 978 85 334 1765-6  
1. Protocolos clínicos. 2. Diretrizes terapêuticas. 3. Assistência à saúde. I.  
Título. II. Série.  
CDU 614

# Editores e Equipe Técnica



## EDITORES

### **Paulo Dornelles Picon**

Médico Internista

Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS

Professor Adjunto da FAMED - UFRGS

Professor Titular de Farmacologia da FAMED - Universidade de Passo Fundo

### **Maria Inez Pordeus Gadelha**

Médica

Cancerologista pelo Instituto Nacional do Câncer/MS

Especialista em Educação para a Saúde e MBA Executivo em Saúde

Diretora do Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde

### **Alberto Beltrame**

Médico Pediatra

Pós-Graduado em Administração Hospitalar

Mestre em Administração de Saúde - Gestão de Sistemas de Saúde - UERJ

Secretário de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde

## EQUIPE DA COORDENAÇÃO EXECUTIVA

### **Bárbara Corrêa Krug**

Farmacêutica pela UFRGS

Especialista em Administração Hospitalar pela PUCRS

Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Doutoranda em Ciências Médicas na UFRGS

### **Indara Carmanim Saccilotto**

Economista pela PUCRS

Especialista em Gestão da Saúde pela UFRGS

Especialista em Avaliação de Tecnologias

em Saúde pela UFRGS

### **Isabel Cristina A. Macedo**

Farmacêutica Bioquímica pela FCF Araraquara/SP

Sanitarista e Consultora Técnica - MS

### **Karine Medeiros Amaral**

Farmacêutica pela UFRGS

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS

Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS

### **Liliana Rodrigues do Amaral**

Enfermeira pela FAE-SP

Especialista em Administração Hospitalar pela UERJ

Especialista em Gerenciamento do Ambiente

Hospitalar pela UNIRIO

### **Márcia Galdino da Silva**

Geógrafa pela União Pioneira de Integração Social-DF

Especialista em Auditoria e Gestão em Saúde

Consultora Técnica do DAE/SAS - MS

### **Mauro Medeiros Borges**

Médico Ginecologista Obstetra pela UFRGS

MBA em Gestão Empresarial pela FIA/FEA - USP

Superintendente da Sustentabilidade Social do HAOC

### **Vanessa de Faria Santos Kussler**

Administradora com Habilitação em Administração Hospitalar pelo IPA-POA

Pós-graduanda em MBA Auditoria

em Saúde pelo IAHCS - POA

Administradora do Projeto PCDT - HAOC

## GRUPO TÉCNICO

**Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi**

Fisioterapeuta  
Ministério da Saúde

**Bárbara Corrêa Krug**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques**

Médico  
Ministério da Saúde

**Guilherme Geib**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Isabel Cristina A. Macedo**

Farmacêutica Bioquímica  
Ministério da Saúde

**José Miguel do Nascimento Júnior**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**José Miguel Dora**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Karine Medeiros Amaral**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Liliana Rodrigues do Amaral**

Enfermeira  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Luana Regina Mendonça de Araújo**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Maria Inez Pordeus Gadelha**

Médica  
Ministério da Saúde

**Mariama Gaspar Falcão**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Mauro Medeiros Borges**

Médico  
Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Paulo Dornelles Picon**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Priscila Gebrim Louly**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Rafael Selbach Scheffel**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Ricardo de March Ronsoni**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Roberto Eduardo Schneiders**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Rodrigo Fernandes Alexandre**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Vanessa Bruni Vilela Bitencourt**

Farmacêutica Bioquímica  
Ministério da Saúde

**Vania Cristina Canuto Santos**

Economista  
Ministério da Saúde

## CONSULTORES

### **Alessandro Finkelsztein**

Mestrado em Epidemiologia pela UFRGS  
Médico Neurologista Contratado do HCPA

### **Andry Fiterman Costa**

Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS  
Médico Internista do HCPA

### **Bárbara Correa Krug**

Farmacêutica pela UFRGS  
Especialização em Administração Hospitalar - PUCRS  
Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS  
Doutoranda em Ciências Médicas na UFRGS

### **Beatriz Antunes de Mattos**

Médica pela UFCSPA  
Especialização em Pneumologia e Medicina Interna pela UFRGS

### **Carlos Fernando de Magalhães Francesconi**

Doutorado em Gastroenterologia pela UFRGS  
Professor Associado do Departamento de Medicina Interna da UFRGS  
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da PUCRS

### **Carlos Oscar Kieling**

Mestrado em Pediatria pela UFRGS  
Doutorando em Gastroenterologia pela UFRGS  
Médico Contratado do Serviço de Pediatria e do  
Programa de Transplante Hepático Infantil do HCPA

### **Carolina da Fonte Pithan**

Especialista em Hematologia e Hemoterapia e  
Clínica Médica pelo HCPA  
Médica Contratada e Preceptora Chefe do Programa de Residência  
Médica de Hematologia e Hemoterapia do Hospital  
Nossa Senhora da Conceição - Porto Alegre  
Médica Hematologista da Clínica de Hematologia do Hemocentro - RS

### **Claudia Mengarda**

Mestrado em Clínica Médica pela UFRGS  
Médica Ginecologista e Obstetra

### **Cristiane Kopacek**

Mestrado em Endocrinologia pela UFRGS  
Médica Endocrinologista Pediátrica do Serviço de Referência em  
Triagem Neonatal do RS e do Hospital da Criança  
Santo Antônio - Porto Alegre  
Consultora Técnica da Política de Assistência Farmacêutica do RS

### **Elvino José Guardão Barros**

Mestrado em Nefrologia pela UFRGS  
Doutorado em Medicina pela UFSP  
Professor Associado da FAMED - UFRGS

### **Francisco José Veríssimo Veronese, PhD**

Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna  
da FAMED - UFRGS  
Médico do Serviço de Nefrologia do HCPA

### **Gilberto Bueno Fisher**

Doutorado em Pneumologia pela UFRGS  
Professor Titular de Pediatria - UFCSPA

### **Guilherme Becker Sander**

Doutorado em Gastroenterologia pela FAMED - UFRGS  
Professor de Farmacologia - ULBRA - RS  
Médico Gastroenterologista do HCPA

### **Guilherme Geib**

Mestrando em Epidemiologia na UFRGS  
Médico Internista e Oncologista do HCPA

### **Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber**

Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS  
Médico Contratado do Serviço de Medicina Interna do HCPA

### **Henrique Neves da Silva Bittencourt**

Doutorado em Clínica Médica pela FAMED - UFRGS  
Professor Adjunto da FAMED da Universidade de Montreal, Canadá  
Médico Hematologista do Serviço de Hematologia/Oncologia do Centro  
Hospitalar Universitário Sainte-Justine - Montreal, Canadá

### **Ida Vanessa Doederlein Schwartz**

Doutorado em Ciência Genética pela UFRGS  
Professora Adjunta da FAMED - UFRGS  
Médica Geneticista do HCPA

### **Jane Mattei**

Médica Oncologista  
Fellowship Colorado University, Denver, Colorado, USA

### **José Augusto Bragatti**

Mestrado em Ciências Médicas pela UFRGS  
Médico Contratado e Chefe da Unidade de Eletroencefalografia do HCPA

### **José Geraldo Lopes Ramos**

Doutorado em Medicina pela UFRGS  
Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da  
FAMED – UFRGS

### **José Miguel Dora**

Doutorando em Endocrinologia na UFRGS  
Médico Endocrinologista do Serviço de Patologia Clínica e da  
Comissão de Medicina Laboratorial do HCPA



### **José Roberto Lapa e Silva**

Mestrado em Pneumologia e Tisiologia pela UFRJ  
Doutorado em Imunopatologia pelo National Heart and Lung Institute/ Imperial College London  
Professor Titular de Pneumologia da FAMED - UFRJ

### **José Vanildo Morales**

Doutorado em Nefrologia pela UFRGS  
Professor Associado do Departamento de Medicina Interna da FAMED - UFRGS

### **Karine Medeiros Amaral**

Farmacêutica pela UFRGS  
Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS  
Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS

### **Leila Beltrami Moreira**

Doutorado em Clínica Médica pela UFRGS  
Professora Associada do Departamento de Farmacologia da UFRGS  
Coordenadora da Comissão de Medicamentos do HCPA  
Pesquisadora do Instituto para Avaliação de Tecnologias em Saúde

### **Luiz Roberto de Fraga Bruschi**

Consultor Técnico da SES- RS  
Consultor em Reumatologia do MS  
Médico Reumatologista

### **Márcia Lorena Fagundes Chaves**

Mestrado e Doutorado em Ciências Médicas pela UFRGS  
Médica Neurologista Chefe do Serviço de Neurologia do HCPA

### **Maria Angélica Pires Ferreira**

Mestrado em Pneumologia pela UFRGS  
Médica Executiva da Comissão de Medicamentos do HCPA

### **Paulo Dornelles Picon**

Mestrado e Doutorado em Cardiologia pela UFRGS  
Professor Adjunto da FAMED - UFRGS  
Professor Titular de Farmacologia da FAMED - Universidade de Passo Fundo-RS

### **Poli Mara Spritzer**

Mestrado em Fisiologia pela UFRGS  
Doutorado em Endocrinologia pela USP/Ribeirão Preto  
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

### **Regina Helena Elnecave**

Doutorado em Medicina pela UFRGS  
Professora da FAMED - UFRGS  
Médica Endocrinologista Pediátrica do HCPA

### **Rossana Corbo Ramalho de Mello**

Mestrado em Endocrinologia pela UFRJ  
Doutorado em Medicina Nuclear pela UFRJ  
Professora Adjunta do Departamento de Radiologia da UFRJ  
Endocrinologista do Hospital do Câncer do INCA

### **Themis Reverbel da Silveira**

Mestrado em Gastroenterologia pela UFRGS  
Doutorado em Genética pela UFRGS  
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

# Apresentação

José Gomes Temporão  
Ministro da Saúde



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

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

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

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

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

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

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

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

15 de dezembro de 2010





# Apresentação

Alberto Beltrame  
Secretário de Atenção à Saúde



Uma adequada assistência farmacêutica é parte essencial da assistência à saúde, e o acesso a medicamentos é, em muitos casos, fundamental para o processo de atenção integral à saúde. A garantia do acesso a medicamentos, especialmente àqueles recém-lançados, ditos inovadores, no entanto, tem sido palco frequente de debates e até mesmo de tensões entre usuários e gestores do SUS, muitas vezes mediadas pelo Judiciário. Ocorre que a sociedade tem assistido esperançosa, ou até mesmo assombrada, a uma verdadeira avalanche de inovações tecnológicas no campo da saúde. Há menos de dez anos, cerca de metade dos recursos diagnósticos e terapêuticos hoje existentes não estava disponível. A aceleração das inovações tem marcado de forma indelével a medicina neste início de século.

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

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

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

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

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

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

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

O Ministério da Saúde, ao reafirmar seus compromissos de fazer de seu cotidiano uma luta permanente para melhorar as condições de saúde de nossa gente, de ampliar ações e serviços de saúde, de ampliar

o acesso, a atenção à saúde com justiça e equidade, e de promover a adequada alocação dos recursos públicos, tem sido responsável em suas escolhas e criterioso quanto a suas incorporações. De forma clara e transparente, com base em firmes critérios técnicos e em evidências científicas, as incorporações têm beneficiado sempre as alternativas diagnósticas e terapêuticas reconhecidamente seguras e efetivas, cujos benefícios e custos guardem o melhor equilíbrio possível e não prejudiquem a justiça e a igualdade de acesso a elas.

Por seu lado, a incorporação de uma nova tecnologia precisa seguir-se de uma adequada utilização na prática assistencial e de forma a gerar os melhores impactos esperados sobre a saúde da população. A elaboração e a publicação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas têm papel essencial nesse processo e ganham relevância ainda maior diante da recente aprovação, em caráter terminativo, no Congresso Nacional, do Projeto de Lei nº 338, que altera a Lei nº 8.080, de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia no SUS.

Ao publicar este segundo volume do livro Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, o Ministério da Saúde cumpre um relevante papel na organização e qualificação da atenção à saúde, do próprio SUS e na melhoria de sua gestão. Difunde-se, desta maneira, em larga escala, informação técnica de qualidade baseada na melhor evidência científica existente. Observando ética e tecnicamente a prescrição médica, os 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 quanto à efetividade do tratamento, a supervisão de possíveis efeitos adversos e a criação de mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz.

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

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

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

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

15 de dezembro de 2010

# Introdução

Hospital Alemão Oswaldo Cruz



## HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ

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

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

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

## SUSTENTABILIDADE SOCIAL

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

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

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

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

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

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

# Os Editores



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

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

Vários outros PCDT estão em diferentes estágios de elaboração e publicação, todos com foco na qualificação dos processos diagnósticos e terapêuticos.

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

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

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

O GT/MS tem a liderança executiva do DAE/SAS/MS e conta com a consultoria técnica de um médico com experiência na criação de diretrizes, ligado à ECT/HAOC, sendo a edição das versões de todos os textos uma responsabilidade conjunta. A ECT/HAOC age proativamente na formação dos grupos elaboradores, no

repassa a estes das normas editoriais publicadas (Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009) e no auxílio contínuo nos processos de busca da literatura, de estabelecimento de padrões de qualidade e de relevância dos estudos encontrados, bem como na interpretação técnica das evidências científicas disponíveis.

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

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

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 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.

A primeira minuta dos textos é avaliada sistematicamente pelo GT/MS. Os textos, lidos previamente, são discutidos em detalhes nas reuniões periódicas deste Grupo, que orientam verificações técnicas ou 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 o mais qualificado e seguro método diagnóstico e terapêutico. Em algumas situações, o texto é reapresentado ao GT/MS e novas sugestões são levadas novamente ao grupo elaborador. Neste caso, é a partir de uma segunda versão que o DAE/SAS/MS define e formata a minuta das consultas públicas ou das portarias a serem encaminhadas para publicação, pela SAS/MS, no Diário Oficial da União.

Quando publicado em consulta pública, o PCDT passa para uma segunda etapa. As sugestões de usuários, médicos, empresas farmacêuticas e de entidades representativas de classes profissionais e de pacientes, independentemente de sua forma de entrada no Ministério da Saúde, são encaminhadas para a 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. Em se tratando de medicamento ou procedimento não constante da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS, um parecer técnico é solicitado ao grupo elaborador do PCDT e submetido à CITEC. A CITEC avalia a relevância, a pertinência e o impacto financeiro da incorporação da tecnologia em pauta: se recomendada pela CITEC e aprovada pelo Ministro da Saúde, é inserida na Tabela e incorporada ao novo texto do PCDT.

Assim, os PCDTs, 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.

15 de dezembro de 2010

# Sumário



<b>Editores e Equipe Técnica</b>	3
<b>Apresentação</b>	
Apresentação	7
José Gomes Temporão – Ministro da Saúde	
Apresentação	9
Alberto Beltrame – Secretário de Atenção à Saúde	
Introdução	11
Hospital Alemão Oswaldo Cruz	
Os Editores	13
<b>Estrutura e Montagem</b>	17
<b>Protocolos</b>	
Anemia Aplástica Adquirida	25
Anemia Hemolítica Autoimune	45
Asma	65
Diabetes Insípido	89
Doença de Alzheimer	103
Doença de Crohn	125
Epilepsia	147
Esclerose Múltipla	181
Espondilose	203
Fenilcetonúria	215
Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria	235
Leiomioma de Útero	257
Osteogênese Imperfeita	285
Púrpura Trombocitopênica Idiopática	293
Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo	317
Síndrome Nefrótica Primária em Adultos	341
<b>Anexos</b>	
Anexo I – Cartas-Modelo	365
Anexo II – Ficha de Registro de Intervenção Farmacêutica	367





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

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

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

### 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

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

### 2 INTRODUÇÃO

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

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

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

### 4 DIAGNÓSTICO

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

## **5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

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

## **6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

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

## **7 CASOS ESPECIAIS**

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

## **8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS**

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

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

## **9 CENTRO DE REFERÊNCIA**

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

## **10 TRATAMENTO**

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

### **10.1 FÁRMACOS**

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

### **10.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO**

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

### **10.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO**

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

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

#### **10.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS**

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

#### **11 MONITORIZAÇÃO**

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

#### **12 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO**

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

#### **13 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

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

#### **14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER**

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

#### **15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

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

### **MÓDULO 2 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

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

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

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

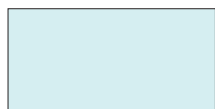
Os TERs podem dizer respeito a um único medicamento ou a um conjunto deles, a serem ou não empregados simultaneamente para a doença em questão. Nos TERs que se referem a mais de um medicamento, ficam assinalados, de forma clara para o paciente, os que compõem seu tratamento. Em alguns casos, os Protocolos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

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

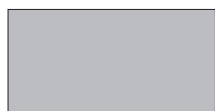


## MÓDULOS 3 E 4 - FLUXOGRAMAS

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



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



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



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



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



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



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



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



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

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

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

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

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

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

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

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

- **Processo deferido?**

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

- **Orientar ao paciente.**

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

- **Realização de entrevista farmacoterapêutica de monitorização**

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

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

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

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

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



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

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

## **MÓDULO 5 - FICHA FARMACOTERAPÊUTICA**

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

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

### **1 DADOS DO PACIENTE**

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

### **2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA**

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

### **3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO**

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

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

#### **Tabela de Registro de Eventos Adversos**

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

#### **Tabela de Registro da Dispensação**

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

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

## MÓDULO 6 - GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

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







# Anemia Aplástica Adquirida

Portaria SAS/MS nº 490, de 23 de setembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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, metanálises, 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*, versão 17.3, disponível em [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com), 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.

## 2 INTRODUÇÃO

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 colagenoses) e exposição a radiação e a agentes químicos encontram-se entre as causas adquiridas<sup>1-8</sup>.

Postula-se que a AA ocorra devido a uma agressão à célula-tronco hematopoiética pluripotente, 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<sup>1-5</sup>. 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<sup>6-11</sup>. Há relatos de que populações de origem asiática têm maior incidência da doença<sup>4-5</sup>. Na AA por causas congênitas, o pico de incidência parece situar-se entre 2-5 anos de idade<sup>6,7</sup>. 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. Disqueratose congênita, anemia de Fanconi, síndrome de Shwachman-Diamond e trombocitopenia amegacariocítica são suas formas constitucionais<sup>1-3,6,7</sup>. 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 imunossupressores pode ser benéfica<sup>4</sup>.

**Consultores:** Carolina da Fonte Pithan, Henrique Neves da Silva Bittencourt, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

### 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  $< 50.000/\text{mm}^3$  e neutrófilos  $< 1.500/\text{mm}^3$ ), 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<sup>4</sup>.

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<sup>4-7</sup>. Cabe lembrar que diversas outras doenças não hematológicas podem simular um quadro de aplasia, como infecções virais e bacterianas (hepatites, micobactérias), *deficits* vitamínicos (vitamina B12 e ácido fólico), doenças reumatológicas (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide) e neoplasias sólidas com invasão medular<sup>4-7</sup>.

A Anemia Aplástica pode ser classificada em moderada e grave<sup>12,13</sup>, conforme os critérios a seguir.

- Moderada – medula óssea com menos de 30% de celularidade e presença de pelo menos citopenia em duas séries (hemoglobina  $< 10$  g/dl, plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$  ou neutrófilos abaixo de  $1.500/\text{mm}^3$ ), com ausência de pancitopenia grave (definida pela presença de no mínimo 2 dos 3 seguintes critérios: contagens de reticulócitos abaixo de  $20.000/\text{mm}^3$ , neutrometria abaixo de  $500/\text{mm}^3$  e plaquetometria abaixo de  $20.000/\text{mm}^3$ );
- 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 2 dos 3 critérios: contagens de reticulócitos abaixo de  $20.000/\text{mm}^3$ , neutrometria abaixo de  $500/\text{mm}^3$  e plaquetometria abaixo de  $20.000/\text{mm}^3$ . O número de neutrófilos ao diagnóstico menor do que  $200/\text{mm}^3$  caracteriza a AA como muito grave.

A classificação da gravidade da doença auxilia na indicação do tratamento mais adequado a ser instituído<sup>4,5</sup>. 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<sup>14,15</sup>.

### 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento 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 hematofagocitose.

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento 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; ou
- 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<sup>1-7</sup>. 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/mm<sup>3</sup>), indica-se o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico ou terapia imunossupressora combinada<sup>4-7</sup>.

### Tratamento de suporte

A transfusão profilática de plaquetas está indicada quando a contagem plaquetária estiver abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> ou, em casos de sangramento ativo ou febre, de 20.000/mm<sup>3</sup>. 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<sup>4-6</sup>.

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<sup>16,17</sup>. 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

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%<sup>18-25</sup>. 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 TCTH



alogênico não aparentado é reservado para pacientes sem doador aparentado compatível e que já tenham sido tratados com terapia imunossupressora, porém sem resposta satisfatória<sup>21,22</sup>. Nestes casos, pacientes de até 55 anos poderão ser submetidos a TCTH se apresentarem boa capacidade funcional<sup>26,28</sup>. Segundo o Regulamento Técnico para Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas, do Ministério da Saúde (Portaria GM/MS nº 2.600, de 21 de outubro de 2009), podem ser submetidos a TCTH alogênico aparentado mieloablativo os pacientes com aplasia medular constitucional ou adquirida com até 65 anos de idade, e submetidos a TCTH alogênico não aparentado mieloablativo os pacientes com aplasia medular constitucional ou adquirida com até 60 anos.

### **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 contra-indicação 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 antitímócito (GAT). Esta combinação atinge taxas de resposta de 60-80%, com sobrevida estimada em 5 anos de 75-85%<sup>29-34</sup>. Quando utilizados separadamente, estes fármacos apresentam taxas menores de complicações do tratamento, porém também menores taxas de resposta e maior necessidade de retratamento<sup>31,33</sup>. 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<sup>31,34</sup>.

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<sup>32</sup>. 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<sup>4-5</sup>.

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<sup>35,36</sup>. 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<sup>37,38</sup>.

Prednisona pode ser utilizada combinada com ciclosporina 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<sup>39</sup>.

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<sup>40,41</sup>.

Os trabalhos disponíveis acerca do uso combinado dos fatores estimuladores de colônias (G-CSF e GM-CSF e alfaipoetina) 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<sup>16,42,43</sup>.

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 31 artigos que não justificam 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<sup>1-5</sup>. Nesse período, é frequente que os pacientes mantenham a necessidade transfusional e o grau de neutropenia. Como já mencionado anteriormente, não é recomendado retratamento antes de 4 meses. O retratamento com GAT parece ter mais benefício em pacientes previamente respondedores<sup>35-38</sup>. Para pacientes com até 55-60 anos que não tenham apresentado resposta a um primeiro tratamento com GAT, a utilização de TCTH alogênico aparentado (para pacientes acima de 40 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<sup>36</sup>. Nesta circunstância, a retirada gradual da ciclosporina pode reduzir o índice de recidiva para até 10%<sup>18</sup>.

### 8.1 FÁRMACOS

- Imunoglobulina antitimócito: 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 antitimócito (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<sup>44</sup>.
- **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 resposta 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<sup>1-5,45</sup>.

## 9 MONITORIZAÇÃO

### Resposta ao tratamento<sup>4-7</sup>

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 1.500mm<sup>3</sup> e plaquetas acima de 150.000mm<sup>3</sup>.





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/mm<sup>3</sup> se inicialmente abaixo de 500/mm<sup>3</sup> e nos de plaquetas acima de 20.000/mm<sup>3</sup> se inicialmente com valores menores;
- completa: quando o paciente apresenta níveis de hemoglobina considerados normais para sua faixa etária, neutrófilos acima de 1.500/mm<sup>3</sup> e plaquetas acima de 150.000/mm<sup>3</sup>.

### **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, corticóide 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 artralguas, mialgias, *rash* cutâneo, febre e proteinúria leve. Caso isto ocorra, deve ser instituído tratamento com corticóide por via intravenosa. Nesta situação, o suporte transfusional com plaquetas deve ser mantido<sup>4,5</sup>.

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<sup>4,5</sup>. 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 hematopoética, 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 RESPONSABILIDADE E ESCLARECIMENTO – TER**

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

## **12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Shadduck RK. Aplastic Anemia. In: Lichtman M, Beutler E, Kaushansky K, Kipps T, Seligsohn Uri, Prchal J, editors. Williams Hematology. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2007. p. 375-90.
2. Young NS, Maciejewski JP. Aplastic Anemia. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al., editors. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 359-84.
3. Brodsky RA. Acquired Aplastic Anemia. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al., editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004. 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 SL. *Aplastic Anemia: Pathogenesis; clinical manifestations; and diagnosis.* Waltham: UpToDate; 2009 [citado 24 Nov 2009]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~4QSj00WYnTWx4>.
7. Schrier SL. *Aplastic Anemia: Prognosis and treatment.* Waltham: UpToDate; 2009 [citado 24 Nov 2009]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~MQ7cOVVByxpBb7>.
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, Jung 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):154-6.
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, et al. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired aplastic anemia (protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD007466. doi: 10.1002/14651858.CD007466.
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 anaemia: has outcome improved? *Blood.* 1997;90(2):858-64.
20. Gupta V, Carreras J, Bajorunaite R, Gale RP, Sabloff M, Aljurf M, et al. Hematopoietic recovery and overall survival after HLA-matched sibling transplants for older patients with Severe Aplastic Anemia (SAA). *Blood (ASH Annual Meeting).* 2008;112:abstract 2169.
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;103:2490-7.
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 EB, Naumann F, Schwarzer G, Borchmann P, Peinemann F, Bohlius J, Engert A. First-line stem cell transplantation from related donors compared to immunosuppressive treatment for acquired severe aplastic anaemia (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD06407. doi: 10.1002/14651858.CD006407.
24. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anaemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppression 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, et al. Tratamiento de anemia aplásica severa adquirida en pacientes pediátricos con inmunosupresión y trasplante alogénico de precursores hematopoiéticos. *Rev Med Chile.* 2007;135(11):1421-28.
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 anaemia. *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. Ministério da Saúde, Brasil. Portaria Nº 2.379/GM, de 28 de outubro de 2004. Diário Oficial da União. 29 Out 2004;Seção 1:156.
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; German Aplastic Anemia Study Group. 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 SR, 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 N. 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*. 1996;100(2):393-400.
39. Pita MT, Loggetto SR, Seber A, Maluf EM, Lotério HA, Marques HJ, et al. Tratamento da Anemia Aplástica [Internet]. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2001 [citado 29 Out 2010]. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto\\_diretrizes/minusculo100\\_diretrizes/anemiaap.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/minusculo100_diretrizes/anemiaap.pdf).
40. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Scheinberg P, Boss C, Sloand EM, et al. 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, Omine M, Mizoguchi H. Treatment of severe aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine 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:

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.

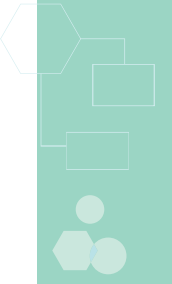
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

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: _____		

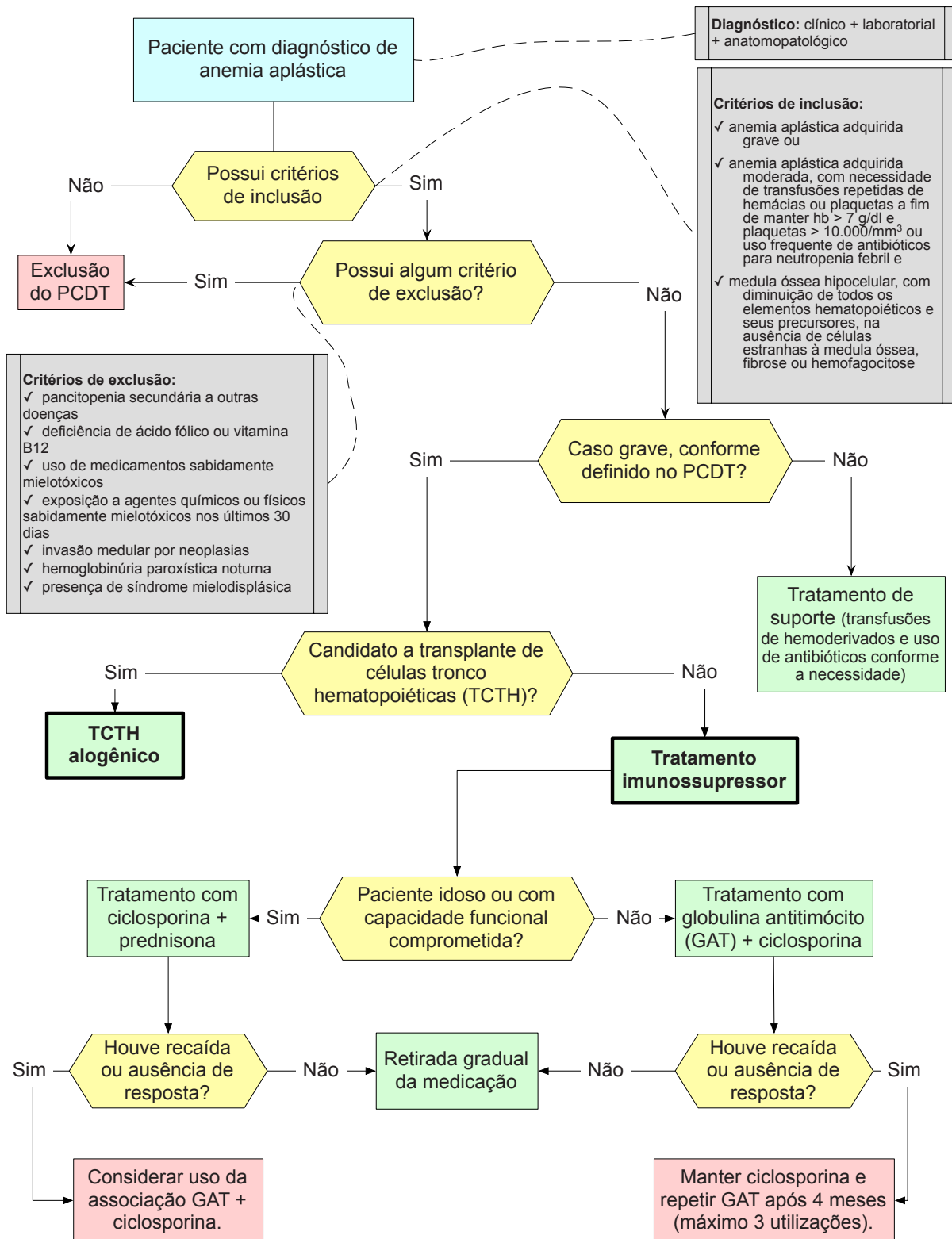
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



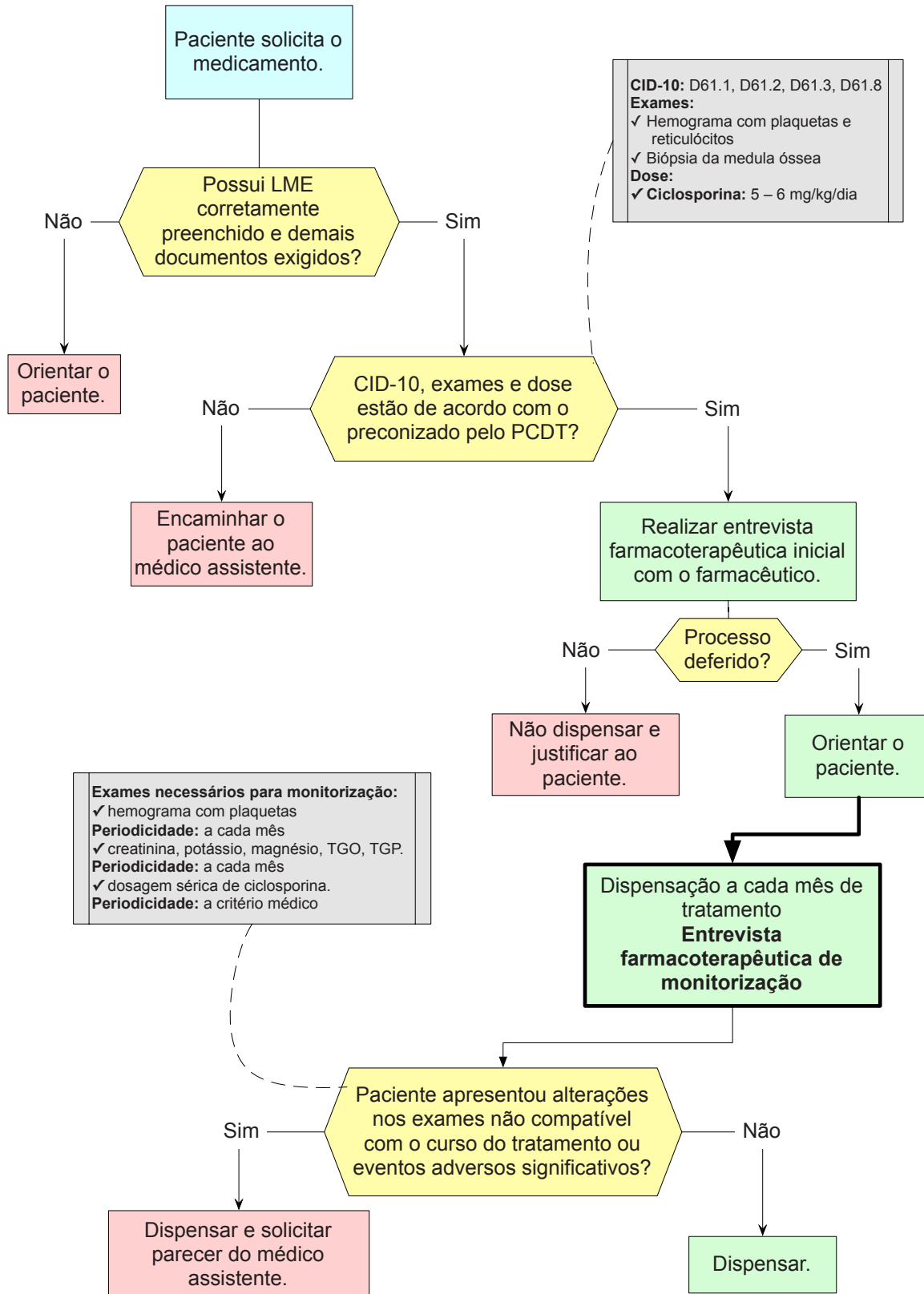
Nota: Na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS constam os seguintes procedimentos de globulina antimócito, na modalidade hospitalar: 0603020062 - Imunoglobulina equina antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 0603020070 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml), 0603020089 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml) e 0603020097 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml).



# Fluxograma de Tratamento Anemia Aplástica Adquirida



## Fluxograma de Dispensação de Ciclosporina Anemia Aplástica Adquirida



## Ficha Farmacoterapêutica Anemia Aplástica Adquirida

### 1 DADOS DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_  
 Nome do cuidador: \_\_\_\_\_  
 Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_  
 Sexo:  Masculino  Feminino DN: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_  
 Médico assistente: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_  
 Telefones: \_\_\_\_\_

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a classificação da doença? (coletar informação no LME)

- 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  
 Outras \_\_\_\_\_

2.4 Qual a idade de diagnóstico? \_\_\_\_\_

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?

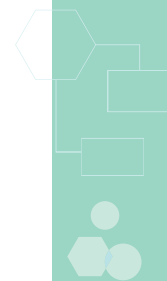
- não  
 sim → Quais? \_\_\_\_\_

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

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não  
 sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_



### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

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*							

\* A periodicidade dos exames fica 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*						

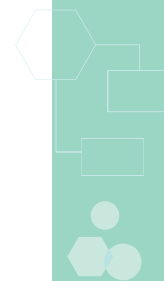
\* A periodicidade dos exames fica a critério médico.

- 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 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher a Tabela de Eventos Adversos)  
 não → Dispensar  
 sim → Passar para a pergunta 3.3
- 3.3 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?  
 não → Dispensar  
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente









**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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



## Guia de Orientação ao Paciente Ciclosporina

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA**.

### 1 DOENÇA

- A anemia aplástica adquirida é uma doença causada pela diminuição das células do sangue, que pode levar a sintomas como cansaço, fraqueza, sangramentos e infecções.

### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora os sintomas, evitando transfusões de sangue. Em alguns casos, pode levar à cura da doença.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) com a ajuda de um líquido, de preferência durante as refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias indicados pelo médico, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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

### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

### 7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

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

- Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: hemograma, plaquetas, creatinina, magnésio, potássio, TGO, TGP a cada mês
- Dosagem sérica de ciclosporina com intervalos de realização a critério médico.

### 8 EM CASO DE DÚVIDA

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

**9 OUTRAS INFORMAÇÕES**

---

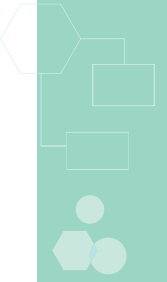
---

---

---

---

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





# Anemia Hemolítica Autoimune

Portaria SAS/MS nº 708, de 17 de dezembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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, metanálises 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.

## 2 INTRODUÇÃO

Anemia hemolítica autoimune (AHA) é uma condição clínica incomum em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial<sup>1</sup>.

A AHA é classificada de acordo com a temperatura de reatividade dos anticorpos aos eritrócitos. Na AHA 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 AHA 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<sup>2</sup>. Na forma mista, os dois tipos de anticorpos<sup>3</sup> coexistem.

A AHA também pode ser classificada com base em sua etiologia. A AHA 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 AHA secundária. Nos pacientes com doença idiopática, a prevalência é maior em mulheres, com pico entre a quarta e quinta décadas de vida<sup>4</sup>.

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

### 2.1 AHA 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 AHA, que pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais comum em mulheres adultas. AHA 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<sup>5</sup>, são as doenças mais frequentemente associadas. Medicamentos, tais como cefalosporinas, levodopa, metildopa, penicilinas, quinidina e anti-inflamatórios não esteroides<sup>3</sup>, também são classicamente descritos como causadores de AHA a quente.

**Consultores:** Jane Mattei, Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

## 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<sup>6</sup>. Os anticorpos “frios” são usualmente produzidos em resposta a infecções ou por doenças linfoproliferativas. As infecções mais comumente associadas são pneumonia por micoplasma, usualmente causada pelo *Mycobacterium pneumoniae*, e mononucleose infecciosa causada pelo vírus Epstein-Barr. A forma mais comum, no entanto, é a idiopática, ocorrendo principalmente em indivíduos na sexta e sétima décadas de vida<sup>4</sup>.

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 1 semana após o início das infecções e persistem por 1-3 meses. As crises são precipitadas quando há exposição ao frio e estão associadas a hemoglobinúria, calafrios, febre e dor abdominal e nos membros inferiores. A doença usualmente tem curso autolimitado<sup>7</sup>.

## 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<sup>8</sup>. Na maioria dos pacientes, a anemia é moderada a grave (hemoglobina entre 6-10 g/dl), estando a sintomatologia relacionada com a velocidade com que ela se instala e a capacidade funcional do indivíduo. Os sintomas estão associados com a anemia, sendo dispneia, fadiga, palpitações e cefaleia os mais comuns. Ao exame físico, encontram-se variados graus de palidez e icterícia, e o baço geralmente está aumentado<sup>1,9</sup>. 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<sup>1,10</sup>.

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<sup>1</sup>. A apresentação clínica dos pacientes com a forma secundária a infecções é autolimitada. Os sintomas comumente aparecem 2-3 semanas após o início da infecção e se resolvem espontaneamente 2-3 semanas mais tarde<sup>11</sup>.

### 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 < 13 g/dl em homens e < 12 g/dl em mulheres. Plaquetopenia (contagem total de plaquetas < 150.000/mm<sup>3</sup>) 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<sup>12</sup>;
- **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 < 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 > 1:40;
- 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 imunológica, 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 hematopoiéticas<sup>1</sup>.

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 imunológica.

Inexistem estudos randomizados para o tratamento da síndrome de Evans. A maioria dos casos relatados recebeu corticosteroides<sup>26</sup>. Inicia-se habitualmente com 1 mg/kg/dia de prednisona com o objetivo de elevar os níveis hemoglobina > 10 g/dl e as plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>, realizando posteriormente redução lenta da base.

## 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 ensaios clínicos randomizados para o tratamento da doença, sendo a maior parte das evidências de tratamento proveniente de série de casos<sup>4,5,15,19,20,22</sup>.

### **8.1 AHAI POR ANTICORPOS “QUENTES”**

Neste tipo de AHAI, podem ser usados corticosteroides e agentes imunossupressores. Além do tratamento medicamentoso, esplenectomia também tem papel na abordagem dos pacientes.

#### **Corticosteroides**

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 3 primeiras semanas<sup>3,8,13</sup>.

O fármaco empregado é prednisona. Pacientes com anemia grave (hemoglobina < 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<sup>13</sup> 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 uso de um agente imunossupressor<sup>9,14</sup>.

#### **Agentes 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 esplenectomia, o que fica caracterizado pela persistência de hemólise e hemoglobina < 10 g/dl na vigência do tratamento<sup>5</sup>. O início do efeito ocorre usualmente entre 1 e 4 meses, devendo o medicamento em uso ser substituído por outro na ausência de resposta<sup>14</sup>.

Ciclofosfamida é o imunossupressor mais comumente utilizado nos pacientes refratários a corticosteroides. Não há estudos clínicos randomizados avaliando seu uso em pacientes com AHAI, porém sua eficácia foi documentada em séries de casos<sup>15-18</sup>.

Outro imunossupressor utilizado é 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<sup>19,20</sup>.

Imunoglobulina humana é ocasionalmente efetiva para pacientes que não responderam ao tratamento anteriormente descrito ou para aqueles com anemia de rápida evolução, grave e com risco iminente de óbito. Não há estudos controlados, não estando seu uso recomendado como primeira linha de tratamento<sup>21</sup>. Uma série de casos relatada por Flores<sup>22</sup> demonstrou que apenas 1/3 dos pacientes que usaram imunoglobulina apresentaram resposta, estando o medicamento recomendado apenas para casos graves com níveis de hemoglobina muito baixos (Hb < 7 g/dl). Além disto, seu uso está recomendado para casos refratários, para pacientes idosos que não suportariam uma esplenectomia e que não responderam aos demais fármacos e para pacientes internados com complicações clínicas associadas e anemia grave com risco de vida<sup>23</sup>. A 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 3 semanas<sup>24</sup>.

#### **Esplenectomia**

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 2 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 àquelas utilizadas anteriormente ao procedimento<sup>14</sup>.

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 2 semanas antes do procedimento<sup>5,25</sup>.

## 8.2 DOENÇA DAS AGLUTININAS A FRIO (CRIOAGLUTININAS)

Neste tipo de AHAI, o tratamento é feito com medicamentos citotóxicos. Outras modalidades terapêuticas incluem proteção contra o frio e plasmaférese.

### Agentes citotóxicos

Medicamentos citotóxicos, como ciclofosfamida e clorambucila, são úteis para a redução da produção de anticorpos, tendo seu papel restrito às formas associadas à doença linfoproliferativa<sup>7</sup> no âmbito da Oncologia.

### Proteção contra o frio

É uma medida efetiva para os casos deste tipo de AHAI. O paciente deve ser orientado a se manter aquecido mesmo durante o verão. Proteção das extremidades com meias e luvas é altamente recomendada<sup>4</sup>.

### Plasmaférese

Pode ser usada como tratamento adjuvante para remover anticorpos IgM da circulação, levando a uma redução da hemólise. O efeito da plasmaférese é, no entanto, 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. Plasmaférese deve ser reservada para casos de hemólise e anemia grave (hemoglobina < 7 g/dl) e para pacientes com sintomas neurológicos associados<sup>1</sup>.

## 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, prednisona é a primeira linha de tratamento. As doses preconizadas são as mesmas da AHAI por anticorpos “quentes”. 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 < 10 g/dl é ciclofosfamida (100 mg/dia para adultos e 2 mg/kg para crianças). Esplenectomia não está indicada nesta situação, uma vez que a hemólise é intravascular<sup>2</sup>.

## 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

- **Corticosteroides:** dose inicial de 1 mg/kg/dia de prednisona. Para criança, a dose é similar. Quando os níveis de hemoglobina encontram-se > 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<sup>14</sup>. A dose de metilprednisolona indicada é de 100-200 mg/dia por até 14 dias. Para 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



- **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

### 8.6 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

Os pacientes com AHA1 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<sup>1,5</sup>.

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 > 10 g/dl para garantir melhora dos sintomas clínicos. Em pacientes idosos ou com comorbidades que diminuem a capacidade funcional, a hemoglobina deve ser mantida em níveis que diminuam os sintomas<sup>25</sup>.

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 < 1.500/mm<sup>3</sup>, a dose do fármaco deve ser reduzida em 50%. Elevação das enzimas hepáticas 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 2 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

- Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1992 Jan;29(1):3-12.
- Gertz MA. Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol.* 2007 Aug;138(4):422-9.
- Pirofsky B. Clinical aspects of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 1976 Oct;13(4):251-65.
- Berentsen S, Beiske K, Tjonnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology.* 2007 Oct;12(5):361-70.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies: new and traditional approaches to treatment. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2008 Oct;6(10):739-41.
- Ulvestad E, Berentsen S, Bo K, Shammas FV. Clinical immunology of chronic cold agglutinin disease. *Eur J Haematol.* 1999 Oct;63(4):259-66.
- Rosse WF, Adams JP. The variability of hemolysis in the cold agglutinin syndrome. *Blood.* 1980 Sep;56(3):409-16.
- Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol.* 1975;4:167-80.
- Petz LD. Autoimmune hemolytic anemia. *Hum Pathol.* 1983 Mar;14(3):251-5.
- Gibson J. Autoimmune hemolytic anemia: current concepts. *Aust N Z J Med.* 1988 Jun;18(4):625-37.
- Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood. *J Pediatr.* 1976 May;88(5):780-3.
- Pirofsky B, Bardana EJ, Jr. Autoimmune hemolytic anemia. II. Therapeutic aspects. *Ser Haematol.* 1974;7(3):376-85.
- Zupanska B, Lawkowicz W, Gorska B, Kozłowska J, Ochocka M, Rokicka-Milewska R, et al. Autoimmune haemolytic anaemia in children. *Br J Haematol.* 1976 Nov;34(3):511-20.
- Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008 Jan;22(1):17-31.
- 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 Feb;78(2):87-8.
- Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002 Apr;69(4):258-71.
- Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for



- refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2002 Jul 15;100(2):704-6.
18. 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 Jan-Feb;77(1):76-8.
  19. Emilia G, Messori C, Longo G, Bertesi M. Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 1996 May;93(2):341-4.
  20. Dundar S, Ozdemir O, Ozcebe O. Cyclosporin in steroid-resistant auto-immune haemolytic anaemia. *Acta Haematol*. 1991;86(4):200-2.
  21. 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.
  22. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993 Dec;44(4):237-42.
  23. Majer RV, Hyde RD. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Clin Lab Haematol*. 1988;10(4):391-5.
  24. Salama A, Mahn I, Neuzner J, Graubner M, Mueller-Eckhardt C. IgG therapy in autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Blut*. 1984 Jun;48(6):391-2.
  25. Zupanska B, Sylwestrowicz T, Pawelski S. The results of prolonged treatment of autoimmune haemolytic anaemia. *Haematologia (Budap)*. 1981 Dec;14(4):425-33.
  26. Rackoff WR, Manno CS. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate-day cyclosporine and prednisone. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994 May;16(2):156-9.



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Metilprednisolona, Ciclofosfamida, Ciclosporina e 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 **metilprednisolona, 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 metilprednisolona, ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- efeitos adversos da 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 melito;
- efeitos adversos da ciclofosfamida: náuseas, 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 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 tratamento, desde que assegurado o anonimato.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

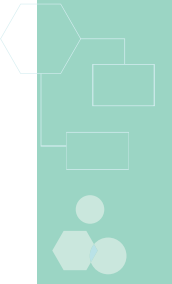
- metilprednisolona
- ciclofosfamida
- ciclosporina
- imunoglobulina humana



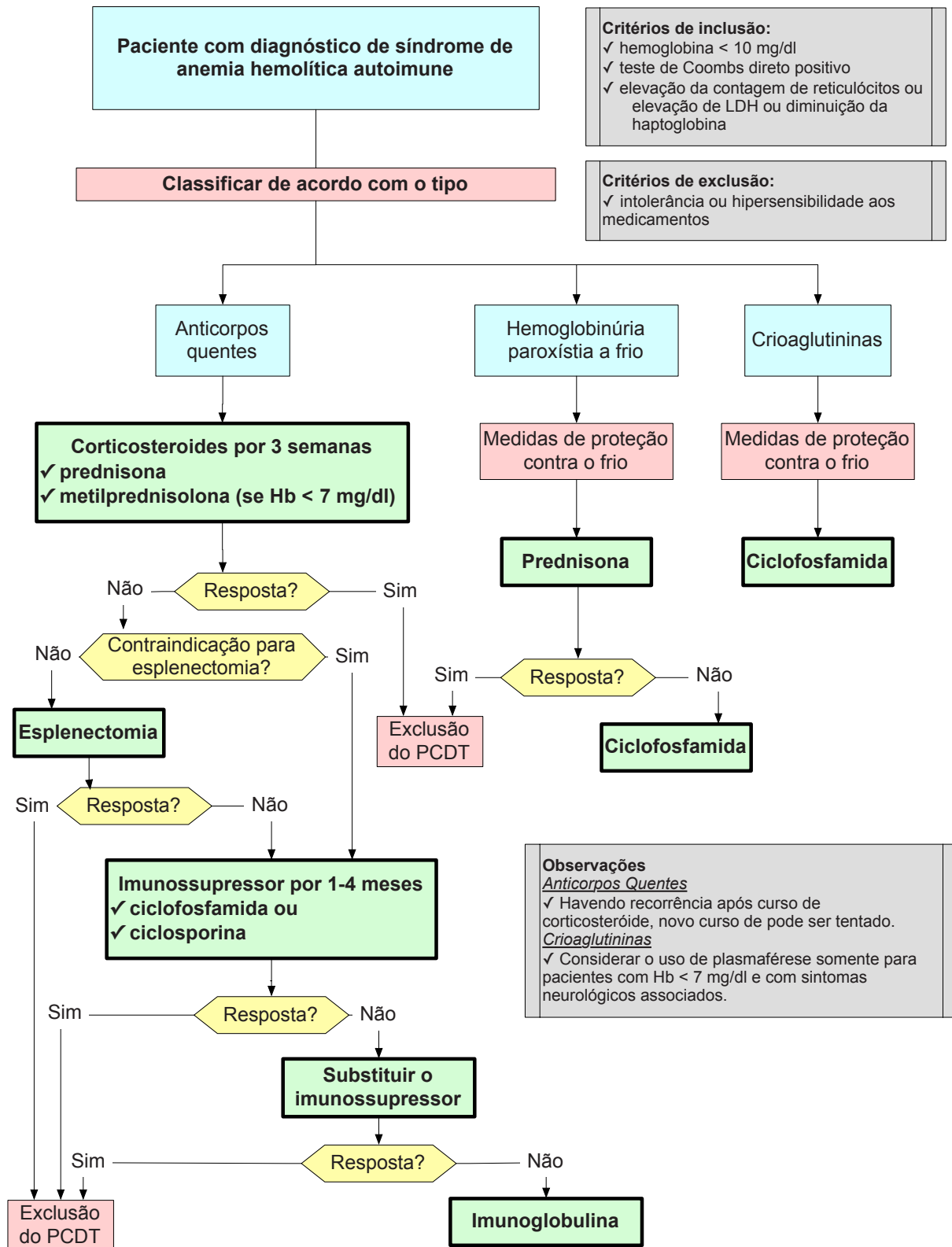


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

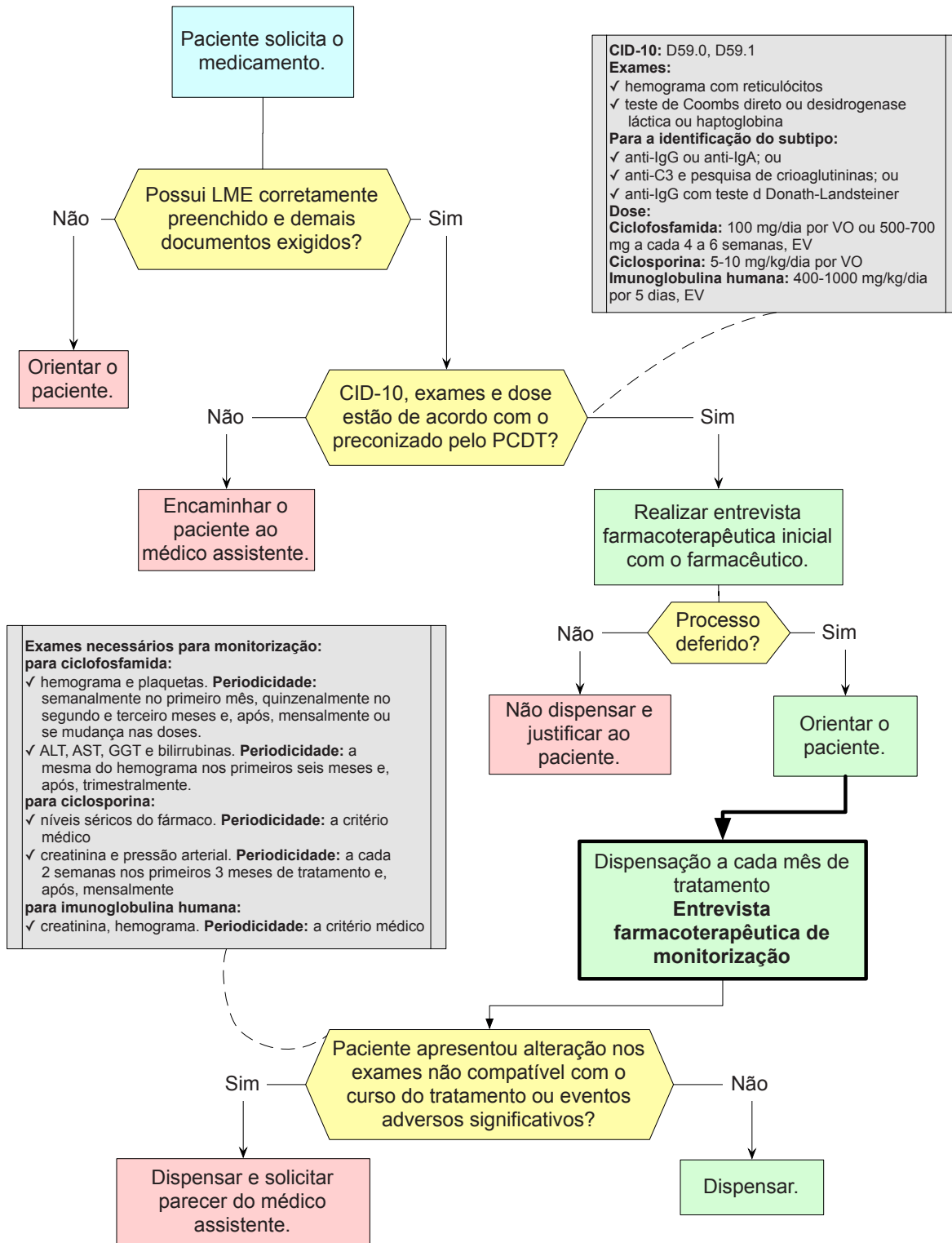
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



## Fluxograma de Tratamento Anemia Hemolítica Autoimune



**Fluxograma de Dispensação de Metilprednisolona, Ciclofosfamida, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana Anemia Hemolítica Autoimune**



## Ficha Farmacoterapêutica Anemia Hemolítica Autoimune

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais o tipo de anemia hemolítica autoimune?

- por anticorpos quentes  
 por anticorpos frios  
 forma mista

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

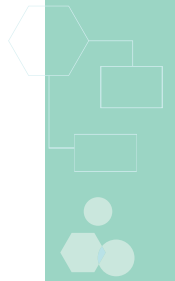
- não  
 sim → Quais? \_\_\_\_\_

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

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> 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							
ALT							
AST							
GGT							
Bilirrubinas							
Creatinina							
Ciclosporina sérica							

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

\* Completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.

\*\* Os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento.

#### Para ciclofosfamida:

3.1 Houve alteração significativa dos exames de função hepática?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (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):

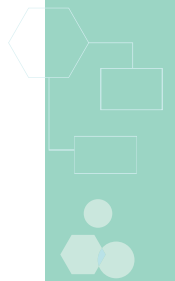




**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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





## Guia de Orientação ao Paciente Metilprednisolona, Ciclofosfamida, Ciclosporina e Imunoglobulina Humana

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE**.

### 1 DOENÇA

- Anemia hemolítica autoimune é uma doença na qual ocorre a destruição das hemácias 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

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

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome as cápsulas ou drágeas sem mastigar ou abrir com ajuda de um líquido, 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.
- A imunoglobulina humana deve ser aplicada em ambiente hospitalar.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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

### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

### 7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

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

Para ciclofosfamida: hemograma e plaquetas semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente ou se mudança nas doses. ALT, AST, GGT e bilirrubinas no mesmo intervalo que do hemograma nos primeiros 6 meses e, após, trimestralmente.

Para ciclosporina: níveis séricos do fármaco com intervalo a critério médico. Creatinina a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente.

Para imunoglobulina humana: creatinina, hemograma com intervalos a critério médico.

## 8 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 9 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

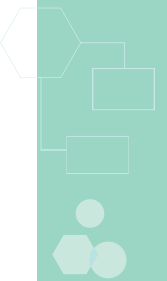
---

---

---

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

PARA 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 DA LITERATURA

Em 01/02/2010 foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados Medline/ Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Embase (<http://www.info.embase.com/>). A busca inicial no Medline/Pubmed com a expressão “*asthma therapy*”[Mesh] e com os limites “*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*” em humanos, gerou 620 artigos.

A busca no Embase com os 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. As buscas adicionais incluíram os seguintes termos: “*Asthma/Diagnosis*”[Mesh], “*Bronchodilators*”[Mesh], “*inhaled corticosteroids*”[Mesh] e “*Asthma/Drug Therapy*”[Mesh].

Foi também realizada busca de metanálises sobre intervenções em asma na Cochrane Library, tendo sido identificados 36 trabalhos. Diretrizes nacionais e internacionais de sociedades médicas envolvidas no tratamento da asma (Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, *American Thoracic Society*, *British Thoracic Society*, Sociedade Respiratória Europeia, Conselho Australiano de Manejo da Asma e Iniciativa Global para a Asma GINA) foram revisadas.

Foram revisados todos os artigos resultantes da análise, bem como as referências das diretrizes atuais. Foram também utilizados para elaboração do 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 procura 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.

### 2 INTRODUÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores. Clinicamente, caracteriza-se por aumento da responsividade das vias aéreas a variados estímulos, com conseqüente obstrução ao fluxo aéreo, de caráter recorrente e tipicamente reversível<sup>1,2</sup>. 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<sup>3</sup>. Conforme dados do DATASUS, em 2008 a asma foi a terceira causa de internação hospitalar pelo SUS, com cerca de 300 mil hospitalizações ao ano<sup>2,4</sup>.

Apesar de serem apenas 5%-10% dos casos, 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 do que os asmáticos moderados<sup>5-7</sup>.

### 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 por anamnese e exame físico, acrescidos de avaliação funcional pulmonar sempre que possível. 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, monitorização clínica e avaliação da resposta ao tratamento. O volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) pós-broncodilatador é o melhor parâmetro espirométrico para avaliar mudanças a 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 e 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<sup>1,2</sup>.

São considerados compatíveis com asma:

- espirometria (para pacientes com mais de 5 anos) demonstrando limitação ao fluxo aéreo de tipo obstrutivo, variável -  $VEF_1/FVC$  abaixo de 80%, com reversibilidade (resposta significativa ao broncodilatador), definida por aumento do  $VEF_1$  acima de 7% em relação ao valor previsto e 200 ml em valor absoluto, após inalação de beta-2-agonista de curta ação (400 mcg de salbutamol/fenoterol, após 15 a 30 minutos). Em exacerbações ou na asma grave, pode não haver reversibilidade. A espirometria pode ser normal no período intercrises;
- teste de hiper-responsividade brônquica - pode ser usado no processo diagnóstico, havendo suspeita clínica (sintomas compatíveis) e espirometria normal; deve ser realizado em serviços especializados.

A avaliação funcional pulmonar completa, incluindo volume e capacidade pulmonares, difusão pulmonar e curva fluxo-volume, deve ser realizada na presença de distúrbio ventilatório grave à 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, conforme diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia<sup>8</sup>.

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 seu tratamento a longo prazo<sup>1</sup>. Para exclusão de outros diagnósticos conforme suspeita clínica, pode ser indicado exame radiológico simples de tórax.

Além dos critérios clínicos e funcionais, avaliação complementar deve ser feita para identificar fatores desencadeantes ou agravantes que influenciam a evolução, a tolerabilidade e a resposta ao tratamento. Eles 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 será dada à ocorrência de rinossinusite, doença do refluxo gastroesofágico e polipose nasal. Rinite alérgica deve ser controlada. Intolerância ao ácido acetilsalicílico deve ser identificada. Aspergilose broncopulmonar alérgica deve ser considerada em pacientes com asma de difícil controle<sup>9</sup>. A asma ocupacional deve ser pesquisada em adultos, e a anamnese incluirá a história ocupacional do paciente<sup>1,10</sup>.

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. Aconselhamento antitabágico será dirigido a todos os asmáticos. Em adultos e idosos, fatores de risco cardiovascular serão avaliados, e obesidade e sedentarismo devem ser combatidos<sup>1</sup>.

Em crianças com menos de 5 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 excluírem outros diagnósticos, como fibrose cística, malformações de vias aéreas, bronquiolite obliterante pós-infecciosa, aspiração de corpo estranho. Assim, nessa faixa etária o diagnóstico se faz basicamente por anamnese e exame físico 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<sup>1,11</sup>.

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

**Tabela 1 - Classificação da Gravidade da Asma**

Manifestações clínicas	1. 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 beta-2-agonista 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
VEF <sub>1</sub> ou PFE	Igual ou maior de 80% do previsto	Igual ou maior de 80% do previsto	60%-80% do previsto	Igual ou menor de 60% do previsto
Varição VEF <sub>1</sub> ou PFE	Abaixo de 20%	20%-30%	Acima de 30%	Acima de 30%

Classificar pelo critério de maior gravidade. Adaptado de: IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma, 2006<sup>1</sup>.



## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com 5 ou mais anos de idade que apresentarem sinais e sintomas compatíveis com o diagnóstico de asma, tendo sido excluídas outras causas de dispneia, sibilância ou tosse recorrentes. A partir dos 5 anos de idade, a espirometria deve ser solicitada sempre que possível na avaliação inicial e, após, periodicamente, para monitorização clínica.

A adaptação para crianças de 2 a 5 anos pode ser realizada, conforme o item Casos Especiais: asma em pré-escolares.

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento os pacientes com pelo menos 1 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 propostos.

## 7 CASOS ESPECIAIS

### Asma em pré-escolares (2 a 5 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 4 episódios no ano anterior) e pelo menos 1 fator de risco maior (pais com asma ou criança com dermatite atópica) ou 2 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 estes critérios, corticosteroides inalatórios melhoram os sintomas e reduzem as exacerbações durante o tratamento, mas não há comprovação de que o uso regular nesta faixa etária previna o desenvolvimento de asma no futuro<sup>11-13</sup>. Os beta-2-agonistas adrenérgicos de longa ação (B2LA) não têm comprovação de eficácia e segurança em pacientes com menos de 5 anos, de forma que seu uso não está recomendado. Especial atenção deve ser dada à técnica inalatória, verificando-se a indicação de uso de máscaras acopladas a espaçadores.

### 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 reduzir os riscos ocupacionais. Do ponto de vista do tratamento medicamentoso, corticosteroides inalatórios são também a primeira escolha para asma persistente relacionada à ocupação<sup>2</sup>.

### Asma em gestantes

Em cerca de um terço das mulheres asmáticas ocorre piora dos sintomas na gestação. O tratamento da asma na gestação segue os mesmos princípios gerais, sendo os medicamentos convencionais (broncodilatadores beta-2-agonistas adrenérgicos e corticosteroides) considerados seguros. Os corticosteroides inalatórios são a primeira escolha para o tratamento da asma persistente também em gestantes<sup>1,2,14</sup>.

## 8 TRATAMENTO

### 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. Devem-se levar em conta aspectos culturais, informações sobre a doença, incluindo medidas para redução da exposição aos fatores desencadeantes, e adoção de plano de auto-cuidado baseado na identificação precoce dos sintomas<sup>1,15,16</sup>.

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 sobre autocuidado, plano escrito para crises e agendamento para reconsulta conforme a gravidade apresentada (Tabelas 2 e 3).

## 8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

### Tratamento medicamentoso inicial

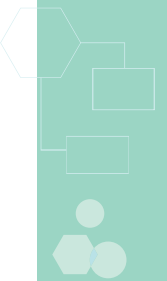
A base do tratamento medicamentoso da asma persistente, em consonância com o conhecimento atual da fisiopatologia, é o uso continuado de medicamentos com ação anti-inflamatória, também chamados controladores, sendo corticosteroides inalatórios os principais deles. Aos controladores se associam medicamentos 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<sup>1,2</sup>.

A conduta inicial para o paciente sem tratamento adequado prévio considera a gravidade da doença (Tabela 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 (BCA) para uso conforme a necessidade<sup>17</sup>.

Na asma persistente, o tratamento medicamentoso volta-se para a supressão da inflamação. Para isso são usados medicamentos ditos controladores, sendo os corticosteroides inalatórios os melhores avaliados e com maior evidência de benefício para esse fim, tanto em adultos como em crianças. O uso regular de corticosteroide inalatório é eficaz para a redução de sintomas e exacerbações, bem como para a melhora da função pulmonar. Os BCAs são indicados para sintomas agudos, conforme a demanda. Casos não adequadamente controlados com a terapêutica inicial podem necessitar de associação de medicamentos<sup>1, 18,19</sup>.

Nas crises moderadas e graves, além de BCA, recomenda-se um curso de corticoterapia oral para a obtenção do estado de controle e seguimento da terapêutica anti-inflamatória com corticosteroide inalatório<sup>20</sup>. Indicação de atendimento hospitalar é feita com base na avaliação de gravidade e perfil de risco<sup>1,2,19</sup>.





**Tabela 2 - Tratamento da Asma Conduta Inicial em Adultos e Adolescentes sem Tratamento Regular Prévio Adequado para a Gravidade**

Classificação inicial da gravidade	Conduta medicamentosa	Conduta não medicamentosa
<u>Intermitente</u>	Beta-2-agonista 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). Dar atenção para efeitos adversos; informar doses máximas diárias. Fornecer programa escrito de autocuidado/plano para crises.
<u>Persistente</u>		
Leve	Corticosteroide inalatório (CI) em dose média mais B2CA para alívio conforme demanda.	Todas as acima. Reforçar necessidade de uso regular diário de medicamento controlador.
Moderada	CI em doses média a alta associado a B2CA para alívio conforme demanda	Todas as acima mais inserção em Programa de Educação em Asma (PEA) em serviço especializado. Indicar acompanhamento com especialista (pneumologista ou, em casos de asma alérgica, alergologista).
Grave	CI em dose alta. Para alívio: B2CA. Se clinicamente estável, associar B2LA 1-2 x/dia. Se crise aguda ou instabilidade clínica, considerar curso de corticosteroide oral (aproximadamente 7 dias). Associar B2LA caso o controle volte a se deteriorar com a suspensão do corticosteroide oral, assegurando-se o uso contínuo de corticoterapia inalatória em dose adequada.	Todas as acima. Reavaliação médica em 3-4 semanas.
Exacerbação	Corticoterapia oral associada a broncodilatadores de curta ação; B2LA não devem ser usados para tratar crises com sinais de gravidade.	Avaliar sinais de gravidade e indicação de atendimento hospitalar.

**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 o tratamento necessário para remissão e estabilização dos sinais e sintomas<sup>2,21,22</sup>.

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

- não há sintomas diários (ou 2 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;
- não ocorrem exacerbações;
- a função pulmonar é normal ou quase normal.

O controle é avaliado a cada retorno do paciente. Na ausência de controle, devem ser considerados 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 de asmáticos graves, estando presente em 68% dos casos não controlados<sup>10</sup>. A percepção de sintomas pelo paciente deve ser avaliada e discutida, pois tem efeito na adesão e na implementação de planos de autocuidado. Também a técnica de uso de dispositivos inalatórios, bem como a devida utilização de aerocâmaras ou espaçadores, quando indicados, são essenciais para o sucesso terapêutico. Assim, a técnica inalatória deve ser revista a cada retorno e ajustada sempre que necessário<sup>22</sup>.

Após a análise de causas da falta do controle, julgando-se adequado proceder ao incremento da terapêutica, deve-se fazê-lo considerando as recomendações apresentadas na Tabela 3.

**Tabela 3 - Tratamento de Manutenção Baseado no Grau de Controle**

Avaliação do controle	Conduta medicamentosa	Conduta não medicamentosa
Asma controlada	Manter o tratamento, considerar a redução gradual após a estabilização clínica e funcional por pelo menos 3-6 meses, iniciando-se pelos últimos medicamentos introduzidos. Se corticosteroide inalatório (CI) associado com beta-2-agonista adrenérgico de longa ação (B2LA) <sup>a</sup> , reduzir a dose deste, se possível até passar para CI isolado; se CI em dose elevada, reduzir para dose média.	Reforçar aspectos de educação em asma. Monitorizar função pulmonar anualmente.*
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 a dose dos medicamentos controladores da seguinte forma: - se CI isolado prévio, inicialmente considerar aumento isolado de dose até faixa média-alta, especialmente em crianças até 5 anos*, ou na presença de sinais de elevada hiper-responsividade brônquica; adicionar B2LA 1-2 x/dia; - se CI associada a B2LA em esquema fixo e em doses adequadas, adicionar B2LA também para alívio <sup>a</sup> , e considerar corticoterapia oral em dose mínima efetiva até o controle.	Revisar adesão, técnica inalatória e tolerância ao tratamento. Identificar e tratar fatores desencadeantes ou agravantes. Antes de cada modificação terapêutica, avaliar qualidade de vida e relação risco-benefício. Inserir em PEA. Excluir outros diagnósticos. Monitorizar função pulmonar <sup>b</sup> . Monitorizar efeitos adversos <sup>c</sup> . Considerar acompanhamento psicológico e fisioterapia respiratória. Na falta de controle durante 6 meses com terapêutica otimizada, encaminhar para serviço especializado.
Exacerbação	Condutas apropriadas para a ocorrência: corticoterapia oral e broncodilatador de curta ação.	Avaliar sinais de gravidade e indicação de internação hospitalar. Reforçar aspectos de educação em asma. Monitorizar função pulmonar <sup>b</sup> . Agendar reconsulta na alta.

\* Ver *Casos Especiais – Asma em pré-escolares*; a. B2LA para alívio (adultos): 6 mcg de formoterol, não ultrapassando 40 mcg /dia. b. VEF<sub>1</sub>;PFE; c. Espirometria no mínimo anualmente; considerar também medir o pico de fluxo expiratório matinal na asma grave; c. avaliação oftalmológica, glicemia e osteoporose em caso de uso de corticoterapia sistêmica prolongada; em crianças: monitorizar o crescimento. Adaptado de: Global Initiative for Asthma, 2008<sup>1</sup>.



Em adultos, a adição de broncodilatador beta-2-agonista adrenérgico de longa ação (B2LA) como segundo medicamento controlador (segunda linha) produz melhora mais rápida da função pulmonar em pacientes com asma moderada não adequadamente controlada com doses baixas a médias de CI do que a duplicação da dose deste. O formoterol pode ser usado também para alívio, respeitada a dose máxima diária e assegurado o uso contínuo de corticoterapia inalatória.

A adaptação do paciente ao dispositivo inalatório também é determinante para a adesão e efetividade terapêutica. Após cada modificação no esquema, o controle obtido deve ser reavaliado em 4 a 6 semanas. A cada etapa, devem ser reavaliados o tipo, as doses, a eficácia e a tolerabilidade dos medicamentos prescritos anteriormente.

Obtido o controle por mais de 3 meses (ou 6 meses, em casos graves), procede-se à redução lenta e gradual das doses e dos medicamentos (reduzir primeiro os broncodilatadores e por último a dose do CI), mantendo-se o tratamento mínimo necessário para o controle<sup>2</sup>. Na falta de controle após todos estes passos, devem ser considerados um curso de corticoterapia oral e encaminhamento do paciente a um especialista. Os casos com falta de controle após 6 meses de terapêutica otimizada ou com efeitos adversos que necessitem de modificação do tratamento devem ser direcionados para serviço especializado no tratamento de asma<sup>23-26</sup>.

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

### **A) Medicamentos Controladores**

#### **Corticosteroides inalatórios (CI)**

Os CIs são os mais eficazes anti-inflamatórios para tratar asma crônica sintomática em adultos e crianças<sup>27</sup>. Estudos avaliando sua eficácia comparativamente com antileucotrienos na asma crônica em adultos e crianças, mostraram sua superioridade na melhora da função pulmonar e da qualidade de vida, redução de sintomas diurnos e noturnos e necessidade de broncodilatadores de alívio<sup>28, 29</sup>.

O benefício dos CIs na asma é considerado um efeito de classe. A curva de dose-resposta dos CI na asma apresenta um platô acima do qual incrementos na dose não resultam em melhora clínica ou funcional. Este platô não ocorre para efeitos adversos sistêmicos. O índice terapêutico começa a declinar a partir de um limiar de doses equivalentes a 400 mcg/dia de budesonida em crianças e a 800-1.000 mcg/dia de budesonida ou beclometasona e a 500 a 1.000 mcg/dia de fluticasona em adultos<sup>30-32</sup>. 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 corticosteroide. 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<sup>33</sup>. Assim sendo, não há evidência demonstrando superioridade de eficácia ou segurança da fluticasona em relação às alternativas já disponíveis (beclometasona e budesonida). Maior potência relativa não é sinônimo de maior eficácia clínica, havendo evidências de bom nível de que em doses equipotentes os corticosteroides inalatórios são igualmente eficazes no controle da asma. Há evidências de que a fluticasona tem maior risco de toxicidade (supressão adrenal) em relação a beclometasona e budesonida. A duplicidade terapêutica nas listas de medicamentos é considerada pouco racional, tendo sido selecionados dois representantes da classe, com efetividade clínica comprovada em todas as situações clínicas. O corticóide de alta potência escolhido é a budesonida, pois também permite dose única diária em asma leve, tem baixa biodisponibilidade sistêmica e é o corticóide inalatório mais estudado em gestantes.

#### **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 corticosteroide oral se faz necessária para obtenção de melhor 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 CSs sistêmicos mais usados são prednisona e prednisolona, os quais apresentam meia-vida intermediária e menor potencial para efeitos adversos<sup>2,34</sup>.*

#### **Beta-2-agonistas adrenérgicos de longa ação (B2LA)**

Salmeterol e formoterol são agonistas dos receptores beta-2 adrenérgicos, cujo efeito broncodilatador persiste por até 12 horas. Salmeterol é o mais seletivo de todos os beta-2-agonistas, dado ser o menos potente

na estimulação dos receptores beta-1 cardíacos. Demora cerca de 20 minutos para iniciar a ação, não sendo usado no tratamento de dispneia aguda. Há evidências de que a associação de um B2LA de longa ação a um corticosteroide inalatório leva a um melhor controle dos sintomas na asma persistente do que a duplicação da dose do corticosteroide em pacientes mal controlados com corticoterapia inalatória em baixa ou média doses<sup>18,35-38</sup>.

O maior volume de evidências em relação ao benefício dos B2LA na asma se origina de estudos que avaliaram seu desempenho como terapêutica de adição em pacientes ambulatoriais, clinicamente estáveis, sem controle sintomático adequado com a terapêutica anterior (principalmente corticosteroide inalatório em dose baixa a média). Assim, não se recomenda associar B2LA ao corticosteroide inalatório como terapêutica de primeira linha em pacientes portadores de asma persistente leve a moderada virgens de tratamento com CI<sup>39</sup>.

Em asmáticos não controlados com corticosteroide inalatório, a adição de um B2LA mostrou-se mais eficaz do que a adição de inibidor de leucotrieno<sup>40</sup>. Em adultos, formoterol mostrou-se efetivo quando utilizado também para alívio de sintomas, em esquema conforme necessidade, no tratamento ambulatorial de manutenção de asma persistente<sup>41-43</sup>.

Estudos recentes apontam para maior risco de óbito de pacientes em uso de B2LA na asma, sendo que agências internacionais de farmacovigilância têm lançado repetidos alertas sobre o risco de aumento de gravidade das crises nos tratados com B2LA, especialmente naqueles sem corticoterapia inalatória associada. Isso reforça a importância da indicação judiciosa do medicamento<sup>44,45</sup>.

## **B) Medicamentos de Alívio**

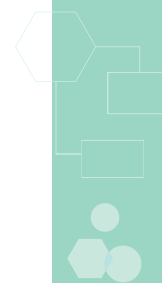
### **Beta-2-agonistas adrenérgicos de curta ação (B2CA)**

Os beta-2 adrenérgicos de curta ação 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 à broncodilatação de início rápido, em 1-5 minutos, e o efeito terapêutico perdura por 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 apneia 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 (em adultos 500-750 ml; em crianças com menos de 4 anos, cerca de 200 ml), permitindo inalação em volume corrente, isto é, sem necessidade de esforço ventilatório<sup>1, 2, 46</sup>.

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

## **8.3 FÁRMACOS**

- Beclometasona: cápsula inalante ou pó inalante de 50 µg, 200 µg e 400 mcg e spray de 50 µg e 250 µg
- Budesonida: cápsula inalante de 200 µg e 400 µg e pó inalante ou aerossol bucal de 200 µg
- Fenoterol: aerossol de 100 µg
- Formoterol: cápsula ou pó inalante de 12 µg
- Formoterol associado a budesonida: cápsula ou pó inalante de 12 µg /400 µg e de 6 mcg /200 µg
- Salbutamol: aerossol de 100 mcg e solução inalante de 5 mg/ml
- Salmeterol: aerossol bucal ou pó inalante de 50 µg
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e de 20 mg
- Prednisolona: solução oral de fosfato sódico de prednisolona 4,02 mg/ml (equivalente a 3,0 mg de prednisolona por ml)



## 8.4 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

### A) Medicamentos Controladores

#### Corticosteroides inalatórios (CI)

As faixas de doses diárias por fármaco estão apresentadas na Tabela 4. Na maioria dos casos, doses baixas a médias em esquema de administração única diária são suficientes para obtenção e manutenção do controle<sup>47</sup>. No tratamento inicial da asma persistente leve a moderada, doses médias a altas devem ser empregadas, podendo 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, recomendam-se doses médias a altas de corticosteroide inalatório, sendo em adultos o equivalente ou superior a 800-1.200 mcg /dia de budesonida e, em menores de 12 anos, a metade dessa dose. Todos os fármacos devem ser usados ao menos duas vezes ao dia na asma moderada e grave<sup>1,2</sup>.

Recomenda-se a administração de CI em aerossol dosimétrico com espaçador, a fim de reduzir a 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 corticosteroide 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 4 semanas de uso contínuo para que se alcance o melhor efeito com determinada dose de CI.

**Tabela 4 - Doses Diárias Equipotentes de Glicocorticosteroides Inalatórios<sup>1</sup>**

Fármaco	Dose mínima diária (em mcg)	Dose média diária (em mcg)	Dose máxima diária (em mcg) <sup>2</sup>
Beclometasona	200 – 500	Mais de 500 – 1.000	Mais de 1.000 – 2.000
Budesonida*	200 – 400	Mais de 400 – 800	Mais de 800 – 1.600

<sup>1</sup> Comparações baseadas em dados de eficácia.

<sup>2</sup> Pacientes considerados para receber altas doses diárias, exceto para períodos curtos, devem ser encaminhados a especialista para avaliação de combinações alternativas de controle. Doses máximas estão associadas com 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<sup>1,48</sup>.

#### Corticosteroides sistêmicos (CS)

Para tratamento das crises, a dose de prednisona para adultos é de 40-60 mg/dia; para crianças, recomendam-se 1-2 mg/kg/dia de prednisolona. Quando indicado para crises, o corticosteroide deve ser iniciado prontamente, podendo a dose diária ser dividida em 2 a 3 tomadas. Corticosteroides orais, quando em uso prolongado, devem ser tomados preferencialmente pela manhã. Crianças com 40 kg ou mais seguem a mesma posologia do adultos<sup>1,2</sup>. Não há necessidade de redução escalonada se o uso for por até 7 dias.

#### Beta-2-agonistas adrenérgicos de longa ação (B2LA)

Salmeterol está disponível em apresentação isolada em *spray* e pó inalante. Formoterol está disponível como pó inalante isolado ou em associação (budesonida ou beclometasona). A dose padrão de salmeterol para tratamento de manutenção para adultos é de 50 mcg por via inalatória, 2 vezes ao dia, enquanto a do formoterol é 12-24 mcg, 2 vezes ao dia.

Não se recomenda o tratamento contínuo da asma persistente com beta-2-agonistas de longa ação isolados, isto é, sem corticoterapia inalatória associada.

### B) Medicamentos de Alívio

#### Beta-2-agonistas adrenérgicos de curta ação (B2CA)

Para alívio de broncoespasmo agudo, devem ser utilizados 100-200 mcg (1-2 jatos), a cada 20 minutos, em 1 ou 2 doses. Para prevenção de broncoespasmo no exercício (adultos) ou exposição inevitável a alérgeno, recomendam-se 200 mcg antes da exposição. Em exacerbações de moderadas a graves, recomendam-se 4 jatos (400 mcg; aerossol dosado com aerocâmara) de salbutamol (ou equivalente) a cada 10 minutos, ou 8 jatos



a cada 20 minutos, por até 4 horas; após, a cada 1 a 4 horas conforme necessário. Alternativamente, pode ser realizada nebulização com 2,5-5 mg a cada 20 minutos por 3 doses ou 2,5-10 mg a cada uma a 4 horas, conforme evolução. Em crianças, a nebulização pode ser realizada com 22, 5-30 mcg (até 9 jatos por dose, aerossol com aerocâmara) ou 0,15 mg/kg (máximo 5 mg) a cada 20 minutos e, após, conforme reavaliação clínica. Esquemas de tratamento de crises moderadas a graves devem ser usados sob supervisão médica<sup>46</sup>.

### Dispositivos inalatórios

Medicamentos inalatórios para o tratamento da asma estão disponíveis no mercado em várias apresentações, incluindo soluções para nebulização (corticosteroides 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, a adaptação do paciente e os custos<sup>33</sup>.

Os aerossóis pressurizados (*sprays*) são os inaladores dosimetrados mais usados. Contêm na sua formulação um propelente, tradicionalmente o CFC, que recentemente vem sendo substituído pelo HFA, conforme resoluções do Protocolo de Montreal para redução de danos à camada de ozônio. Até janeiro de 2011, todos os inaladores pressurizados deverão ser comercializados no Brasil com propelente HFA. 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 corticosteroides<sup>49</sup>.

O uso de um dispositivo único associando corticosteroide e broncodilatador de longa ação tem a desvantagem de dificultar a titulação de dose de cada componente isoladamente.

Inaladores de pó são acionados pela inspiração. Não são recomendados para crianças com menos 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 deposição pulmonar semelhante à dos 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<sup>33</sup>.

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 o uso de espaçadores.

Inibidores de leucotrienos são menos eficazes e mais onerosos do que corticosteroides inalatórios no controle da asma; portanto seu uso não está recomendado.

## 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.

## 8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

São 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, devem-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 avaliar a manutenção da função pulmonar; porém asmáticos graves necessitam de avaliações de função pulmonar mais frequentes, pelo menos semestralmente<sup>1,2</sup>. A necessidade de aumento do uso de medicamentos de



alívio e de cursos repetidos ou contínuos de corticoterapia oral indica deterioração do controle da asma, devendo tais situações ser identificadas nas consultas de acompanhamento.

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

## 9.1 EFEITOS ADVERSOS

### Corticosteroides inalatórios

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

**Tabela 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 frequente com aerossol dosimétrico (propelente) ou inaladores com excipiente lactose. Avaliar broncoespasmo.
Efeito <i>freon</i>	Usar aerocâmara e 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-suprarrenal, 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 para crianças e menores de 800 mcg/dia de budesonida para adultos são consideradas seguras ou de pouco risco para supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal. Em mulheres pós-menopáusicas, especialmente se usadas doses maiores de 800 mcg/dia de budesonida, medidas medicamentosas devem ser consideradas para prevenção de osteoporose (ver protocolo do Ministério da Saúde). Há evidências de que, apesar de redução transitória na velocidade de crescimento, a altura final de crianças asmáticas tratadas por longos períodos com corticosteroide inalatório não resta comprometida.

### 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 estrongiloidíase sistêmica. Suspensão abrupta após uso prolongado (mais de 3 semanas) de doses superiores às fisiológicas (cerca de 7,5 mg de prednisolona ou equivalente) pode levar a insuficiência adrenal, caracterizada por fraqueza, hipopotassemia, hipotensão, dor abdominal e risco de morte<sup>50</sup>. Se indicada corticoterapia oral crônica, sequelas radiológicas de tuberculose e risco de reativação devem ser avaliados.

Em tratamentos de até 3 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 3 semanas, a redução deve ser gradual até a dose equivalente a 7,5 mg/dia de prednisolona. A partir daí, a redução deve ser mais lenta a fim de permitir a recuperação da função adrenal. Em situações de doença aguda ou trauma grave, considerados de risco para o desenvolvimento do quadro, recomenda-se a administração de dose de estresse de corticosteroides<sup>21</sup>.

Pacientes em uso crônico devem ser avaliados periodicamente para o risco de osteoporose, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas estabelecido pelo Ministério da Saúde.

### **Broncodilatadores de curta ação**

Os efeitos mais comuns são tremores, cefaleia e taquicardia. Os mais incomuns incluem palpitações, câibras e irritação na boca e na garganta. Um efeito raro é hipopotassemia. Os muito raros incluem arritmias cardíacas, broncoespasmo paradoxal, angioedema, urticária ou outras reações de hipersensibilidade<sup>50</sup>.

### **Broncodilatadores de longa ação**

Os efeitos adversos comuns do salmeterol (1%-10% dos casos) são tremores, cefaleia, palpitações, câibras. Os incomuns são *rash* e taquicardia. São efeitos muito raros reações anafiláticas, hiperglicemia, artralgias, arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles, 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 se as doses forem superiores a 50 µg 2 vezes ao dia.

Os efeitos adversos comuns do formoterol (1%-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 raras reações de hipersensibilidade, náusea, hiperglicemia, hipopotassemia, artralgias e arritmias cardíacas, incluindo fibrilação atrial, taquicardia ventricular e extrassístoles.

## **10 MONITORIZAÇÃO**

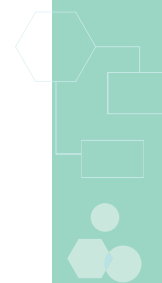
Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Pacientes com asma parcialmente controlada, não controlada ou exacerbada devem consultar especialista e, especialmente os casos das duas últimas condições, ser atendidos em serviços especializados em Pneumologia, para adequado diagnóstico, e inclusão no protocolo de tratamento.

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 em Critérios de Inclusão no Protocolo é fundamental para dispensação dos medicamentos. Recomenda-se adoção de taxa de dispensação mensal de corticoterapia inalatória/pacientes cadastrados como indicador de eficiência.

## **11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER**

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





## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol e Salmeterol

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **beclometasona, budesonida, fenoterol, formoterol, salbutamol 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 melhoras:

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

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

- 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, alergias 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, alergias de pele, 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 mãos, cansaço, infecções do trato respiratório, falta de ar, insônia, depressão, dor de dente, alteração do 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 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.

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

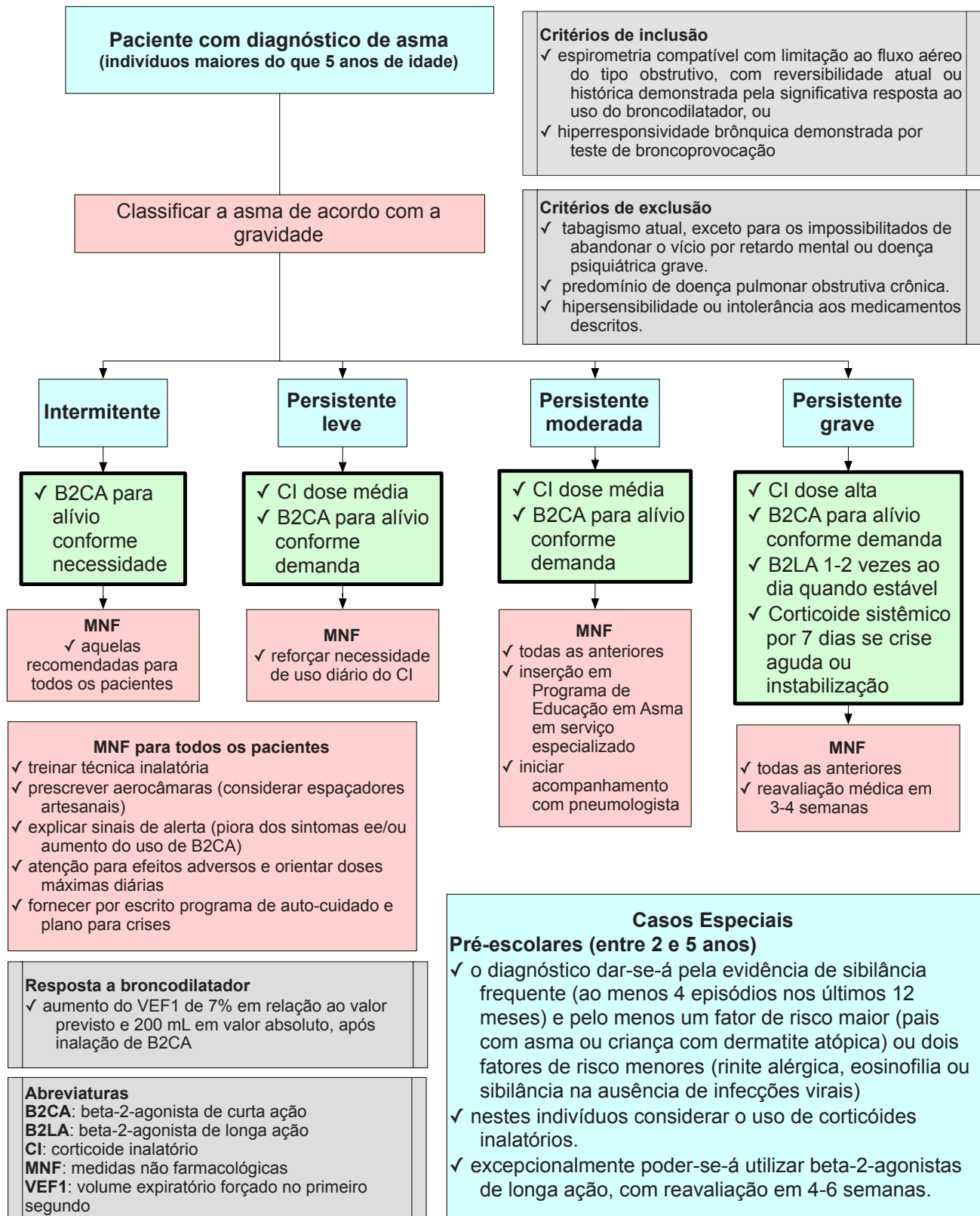
- beclometasona
- budesonida
- fenoterol
- formoterol
- salbutamol
- salmeterol

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: _____			

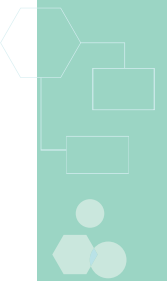
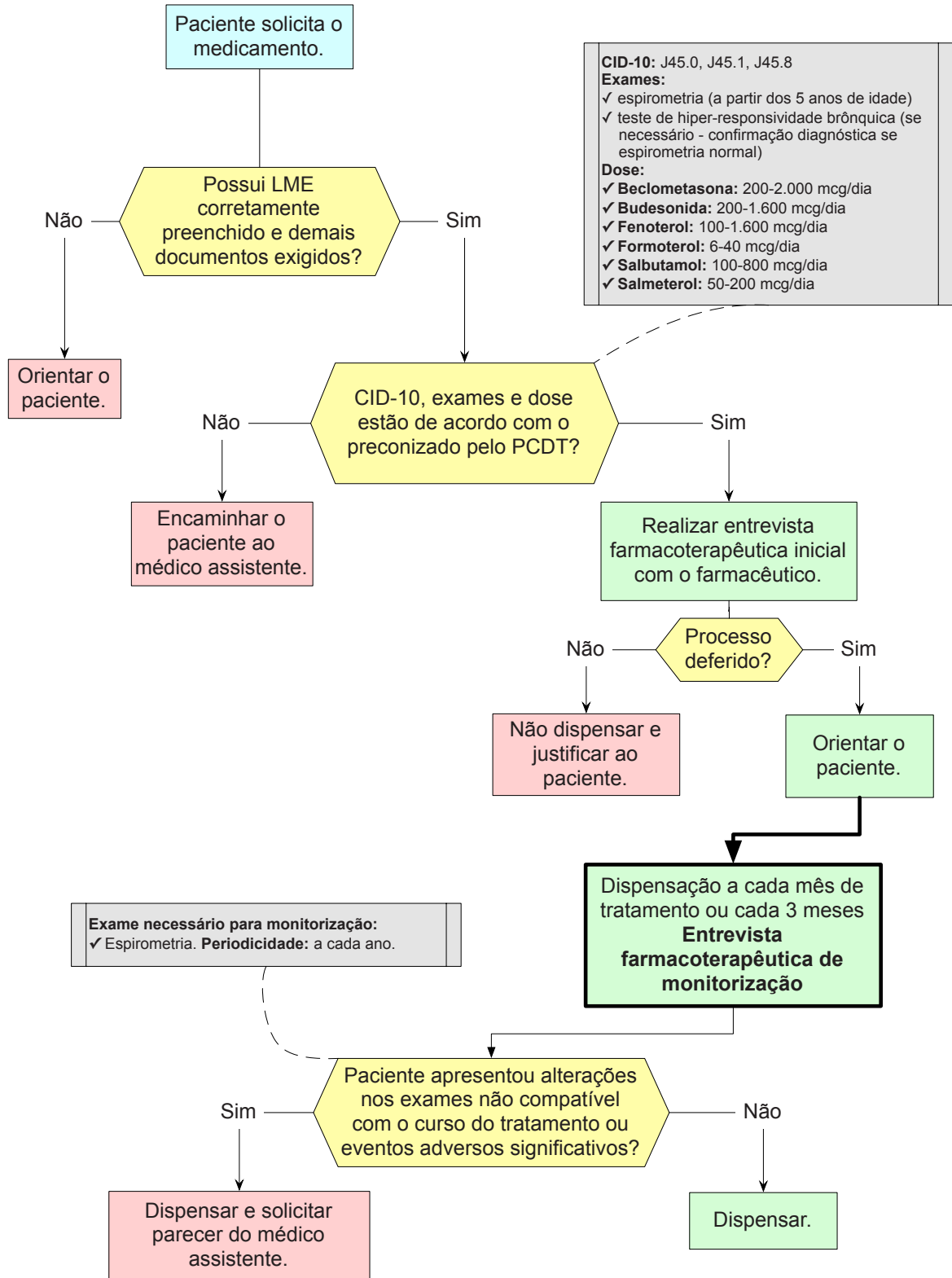
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



## Fluxograma de Tratamento Asma



**Fluxograma de Dispensação de Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol e Salmeterol.  
Asma**



## Ficha Farmacoterapêutica Asma

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a 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?

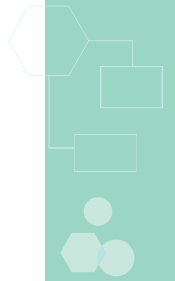
- não  
 sim → Quais? \_\_\_\_\_

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

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> 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 Foi realizada espirometria (a cada ano)?

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)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

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

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



**TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS**

Data da Entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣Condução

**Reações adversas já relatadas de acordo com o medicamento utilizado**

- \* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada
- ♣ **Condução:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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





## Guia de Orientação ao Paciente Beclometasona, Budesonida, Fenoterol, Formoterol, Salbutamol e Salmeterol

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

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

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

### 1 DOENÇA

- 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, exposição a substâncias irritantes (como poeira ou cheiros fortes), mudanças climáticas 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

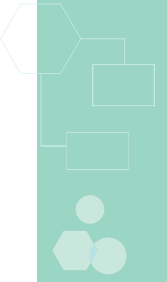
- Observe a apresentação e a dosagem do medicamento que você retirou no SUS. Algumas vezes podem vir 2 substâncias associadas no mesmo medicamento.
- Leia atentamente as instruções do dispositivo que você usará. Peça orientações ao médico ou farmacêutico quanto ao modo de usar. A correta utilização do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

### 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.
- Crianças com menos de 5 anos devem utilizar medicamentos através de nebulização, visto que ainda não têm coordenação para usar outro dispositivo.
- Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do 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 do medicamento ou suspendê-lo.

## 8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: A espirometria deve ser pelo menos 1 vez ao ano.

## 9 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 10 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

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





# Diabetes Insípido

Portaria SAS/MS nº 710, de 17 de dezembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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](http://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.

## 2 INTRODUÇÃO

Diabetes insípido é uma síndrome clínica caracterizada pela incapacidade de concentração do filtrado urinário, com conseqüente desenvolvimento de urina hipotônica e aumento de volume urinário<sup>1</sup>. Pode ocorrer por deficiência do hormônio antidiurético (ADH)<sup>2</sup> ou por resistência à sua ação nos túbulos renais<sup>3</sup>. 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<sup>4</sup>. 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 conseqüente 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.

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<sup>2</sup>. 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 hipercalemia<sup>3</sup>.

O diabetes insípido gestacional, por expressão de vasopressinasas (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<sup>5, 6</sup>.

O prognóstico dos pacientes com diabetes insípido depende da etiologia, das comorbidades associadas

**Consultores:** José Miguel Dora, Rossana Corbo Ramalho de Mello, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

e da instituição de tratamento adequado<sup>7, 8</sup>. O tratamento com desmopressina, um análogo do ADH, foi descrito em 1972<sup>9</sup> 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.

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).

### **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 > 3 l [ $> 40$  ml/kg] em adolescentes e adultos e > 2 l/m<sup>2</sup> de superfície corporal [ $> 100$  ml/kg] em crianças)<sup>2</sup> 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 l em 24 horas, é compensado com o aumento da ingestão hídrica. Em pacientes sem acesso livre a 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<sup>7</sup>.

### **4.2 LABORATORIAL**

Em paciente com poliúria, a concentração de sódio plasmático > 142 mEq/l sugere o diagnóstico de diabetes insípido, ao contrário da concentração < 137 mEq/l<sup>10</sup>. 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<sup>10</sup>. Para sua realização, pelo risco de desidratação e distúrbios hidroeletrólíticos graves, sugere-se internação hospitalar. O objetivo do teste é elevar a osmolalidade plasmática > 295 mOsmol/kg ou o sódio plasmático > 147 mEq/l e avaliar a resposta à administração de desmopressina<sup>10</sup>. Em pacientes com osmolalidade plasmática > 295 mOsmol/kg ou sódio plasmático > 147 mEq/l, pode-se prescindir do teste de restrição hídrica, avaliando-se apenas a osmolalidade urinária e a resposta à administração desmopressina<sup>10</sup>, que é o que diferencia diabetes insípido renal dos outros tipos de diabetes insípido (central e gestacional).

Principalmente para paciente com volume urinário > 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 > 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 > 600 mOsm/kg,
- osmolalidade plasmática > 295 mOsm/kg, ou
- sódio plasmático > 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 > 600 mOsm/kg indicam adequada produção e ação do ADH e afastam o diagnóstico de diabetes insípido<sup>10</sup>.

Quando o teste for encerrado por osmolalidade plasmática > 295 mOsm/kg ou sódio plasmático > 147 mEq/l, deve-se prosseguir a avaliação para estabelecer o diagnóstico diferencial entre diabetes insípido central e renal, com manutenção da restrição hídrica e administração de desmopressina<sup>10</sup>. 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 µg por via nasal ou 4 µg por via subcutânea em adolescentes e adultos e 5-10 µg por via nasal ou 1 µg 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.

Abaixo, 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<sup>3,10</sup>;
- 15%-50% nos pacientes com diabetes insípido central parcial<sup>3,10,11</sup>;
- 10%-45% nos pacientes com diabetes insípido renal parcial<sup>3,10</sup>;
- menos de 10% nos pacientes com diabetes insípido renal completo<sup>3,10</sup>.

**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<sup>2</sup>.

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 de tratamento os pacientes que tenham diagnóstico de diabetes insípido central baseado nos dois critérios abaixo:

- poliúria (volume urinário em 24 horas acima de 3 l [ $> 40$  ml/kg] em adultos e adolescentes e  $> 2$  l/m<sup>2</sup> de superfície corporal [ $> 100$  ml/kg] em crianças); e
- resposta à administração de desmopressina – na vigência de osmolalidade plasmática  $> 295$  mOsm/kg ou sódio plasmático  $> 147$  mEq/l – com aumento na osmolalidade urinária  $> 15\%$  e osmolaridade urinária  $> 600$  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 diabetes insípido gestacional que atendam aos critérios de inclusão deverão receber tratamento ao longo da gestação até a normalização do quadro, conforme especificado no Item Monitorização, e ser monitorizadas após o parto para identificar-se a necessidade de manutenção do uso de desmopressina.

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

## 8 TRATAMENTO

Desmopressina é um análogo sintético do ADH com maior tempo de ação, maior potência antidiurética e menor efeito pressórico quando comparado ao ADH. O tratamento do diabetes insípido com desmopressina tem embasamento em séries de casos. O primeiro relato de seu uso no tratamento de diabetes insípido central envolveu uma série de 10 pacientes com a condição<sup>9</sup>. 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)<sup>9</sup>. Pela inequívoca demonstração de tratar-se de um fármaco com perfil de segurança e efetividade favoráveis, a desmopressina no tratamento do diabetes 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 vasopressinases placentárias, é também o tratamento de escolha no diabetes insípido gestacional<sup>15,6</sup>, com dados de segurança favoráveis tanto para a gestante como para o feto<sup>12</sup>.

### 8.1 FÁRMACO

- Desmopressina: 0,1 mg/ml (100 µg/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 µg/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 µg (por exemplo, 10, 20, 30 µg). Já a solução nasal possibilita a aplicação de doses múltiplas de 5 µg (por exemplo, 5, 10, 15, 20 µg), o que pode ser mais adequado para alguns pacientes, principalmente para os pediátricos.

A dose inicial de desmopressina recomendada é de 10 µg em adultos e adolescentes e de 5 µg 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:

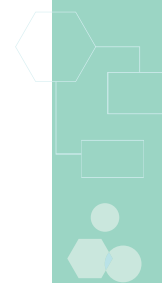
- desmopressina solução nasal – 5-20 µg, 1 a 3 vezes ao dia
- desmopressina *spray* nasal – 10-20 µg, 1 a 3 vezes ao dia

### 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<sup>9</sup>.





## 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 Dec;4 Suppl 1:60-5.
2. Jane JA, Jr., Vance ML, Laws ER. Neurogenic diabetes insipidus. *Pituitary.* 2006;9(4):327-9.
3. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* 2006 Feb 7;144(3):186-94.
4. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;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 May;105(5 Pt 2):1173-6.
7. Mavrakis AN, Tritos NA. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. *Am J Kidney Dis.* 2008 May;51(5):851-9.
8. Kim RJ, Malattia C, Allen M, Moshang T, Jr., Maghnie M. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004 Nov;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 Jul-Aug;192(1-2):21-7.
10. Bichet D. Diagnosis of polyuria and diabetes insipidus. In: Post T, editor. *UpToDate v.17.3*; 2009.
11. Miller M, Dalakos T, Moses AM, Fellerman H, Streeten DH. Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med.* 1970 Nov;73(5):721-9.
12. Ray JG. DDAVP use during pregnancy: an analysis of its safety for mother and child. *Obstet Gynecol Surv.* 1998 Jul;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 **diabetes 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.

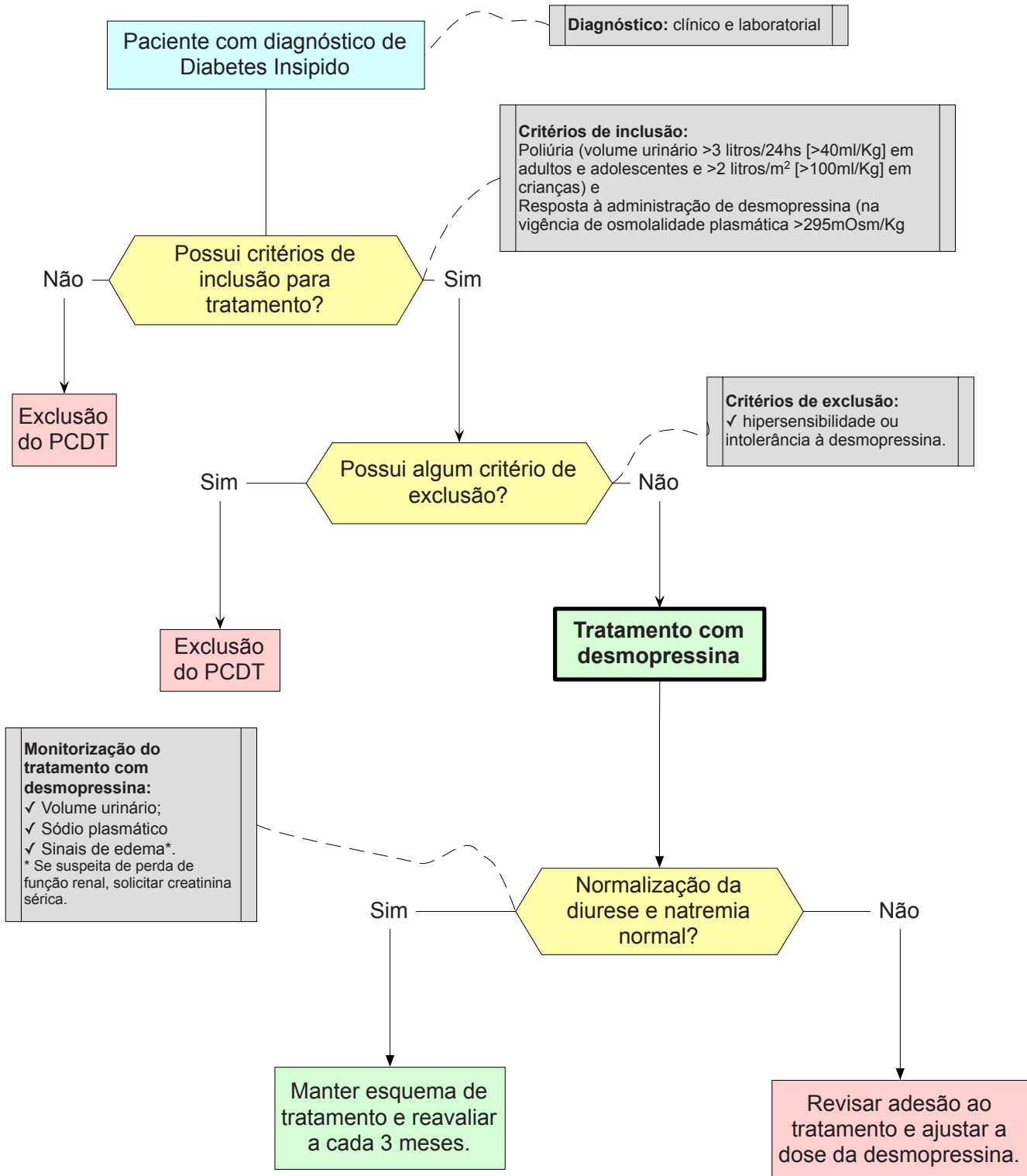
Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

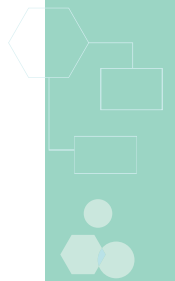
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

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: _____			

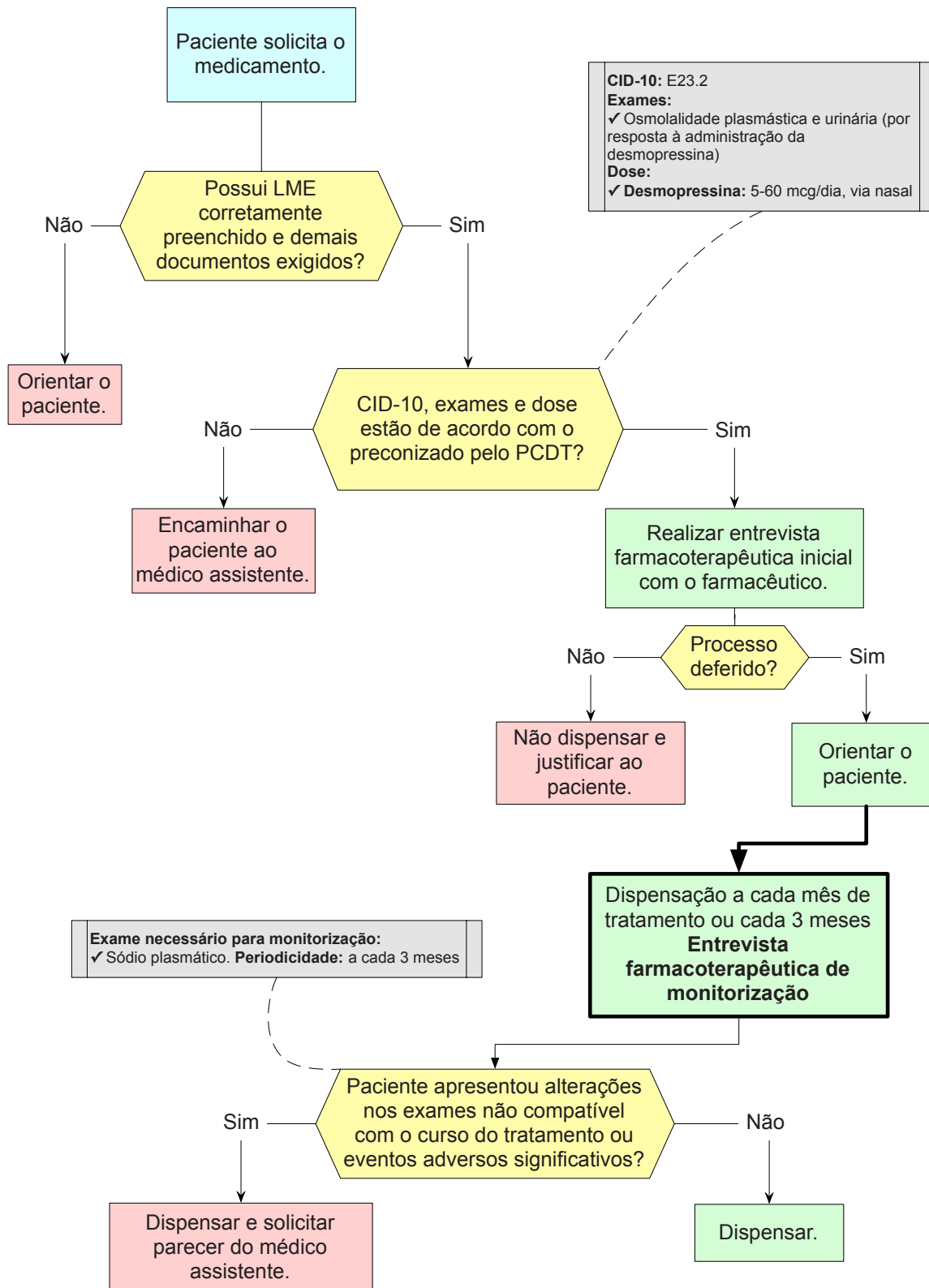
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

## Fluxograma de Tratamento Diabetes Insípido





## Fluxograma de Dispensação de Desmopressina Diabetes Insípido



## Ficha Farmacoterapêutica Diabetes Insípido

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a 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
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> 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					



**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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

## Guia de Orientação ao Paciente Desmopressina

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DIABETES INSÍPIDO**.

### 1 DOENÇA

- O diabetes insípido é ocasionado pela deficiência do hormônio antidiurético (vasopressina) ou pela insensibilidade dos rins a este hormônio. É caracterizada por sede excessiva e pela 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

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

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Este medicamento deve ser guardado na geladeira (entre 2-8°C), sem necessidade de ser congelado.

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Leia atentamente as instruções do dispositivo que você usará. O medicamento pode ser apresentar na forma de *spray* ou solução, ambos a serem utilizados 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 do seu médico, respeitando as doses, os horários e a duração do tratamento.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

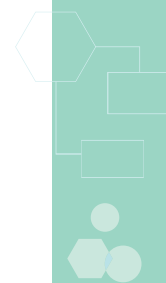
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dores de cabeça, náuseas, tontura ao levantar-se, inchaço e ganho de peso.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações 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 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exame: sódio plasmático a cada 3 meses.





**8 EM CASO DE DÚVIDA**

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

**9 OUTRAS INFORMAÇÕES**

---

---

---

---

---

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

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

# Doença de Alzheimer

Portaria SAS/MS nº 491, de 23 de setembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase, livros-texto de Medicina e o *UpToDate* ([www.uptodateonline.com](http://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.

## 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<sup>1</sup>. Sem avanços no tratamento, a previsão do número de casos sintomáticos nos EUA é aumentar para 13,2 milhões em 2050<sup>2</sup>, sendo estimado um alto custo para o cuidado dos pacientes<sup>3</sup>.

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<sup>4,5</sup>. No Brasil, três estudos investigaram as prevalência e incidência desta doença, utilizando amostras de idosos de base comunitária e critérios diagnósticos atuais<sup>6,7,8</sup>. 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<sup>6</sup>. A taxa de incidência foi 7,7 por 1.000 pessoas-ano no estudo de São Paulo<sup>7</sup> e 14,8 por 1.000 pessoas-ano no estudo do Rio Grande do Sul<sup>8</sup>. 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,

**Consultores:** Márcia Lorena Fagundes Chaves, Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

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)<sup>9</sup>. 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<sup>10,11</sup>. 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<sup>10</sup>. Sabe-se que o alelo e<sup>4</sup> 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 ApoE<sup>4</sup> são muito baixas para permitir seu uso como teste de rastreamento na população geral<sup>12</sup>. 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 *deficit* 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*)<sup>13-15</sup>. 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<sup>16-19</sup>.

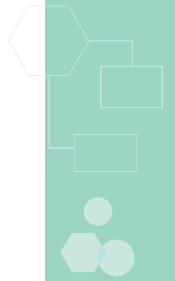
### **3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- G300 Doença de Alzheimer de início precoce
- G301 Doença de Alzheimer de início tardio
- G308 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)*<sup>20</sup> (Tabela 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.



**Tabela 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;
- Deficits 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
- 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<sup>21</sup>, 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 - 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<sup>22,23</sup>), rastreio cognitivo (testes cognitivos como o MiniExame do Estado Mental - MEEM), exames laboratoriais (hemograma, eletrólitos, glicemia, ureia e creatinina, TSH e ALT/AST), sorologia sérica para sífilis (VDRL), eletrocardiografia, radiografia de tórax e imagem cerebral (TC sem contraste ou RM).

Até o momento não há evidências suficientes que sustentem a indicação de uso dos seguintes testes<sup>21</sup>: 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 Líquor 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 Tabela 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);
- 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 *deficits* 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<sup>24</sup>, tem uma alta incidência de efeitos adversos potencialmente sérios, tendo já sido superada por fármacos mais novos.

A 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<sup>25</sup>. 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<sup>26-28</sup>. 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*)<sup>29</sup> ou do MiniExame do Estado Mental – MEEM<sup>30,31</sup>.

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-ADRDA*<sup>20</sup>, é o DSM-III R<sup>32</sup> leve a moderado, geralmente definido por MiniExame 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<sup>25,33-36</sup>.

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<sup>37-40</sup>. 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<sup>40</sup>.

A revisão encomendada pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)<sup>41</sup> 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<sup>40</sup>, 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<sup>29</sup>.

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.

## 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

O tratamento deve ser suspenso em 3 situações distintas<sup>42</sup>:

- identificação de incapacidade de adesão ao tratamento;
- 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 continuado, 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; de forma semelhante, somente devem ser mantidos em tratamento pacientes com Escala CDR igual ou abaixo de 2;
- 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

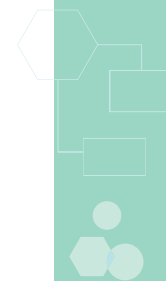
## 8 MONITORIZAÇÃO

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, 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. 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.

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, 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.

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.





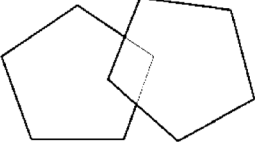
**11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

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. Wimo A, Winblad B. Health economical aspects of Alzheimer disease and its treatment. *Psychogeriatrics.* 2001;1(3):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 Jr, 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 Jr, 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. Agency for Health Care Policy and Research. Recognition and initial assessment of Alzheimer's disease and related dementias. Clinical practice guideline no. 19. Rockville: Dept. of Health and Human Services, Public Health Services; 1996. AHCPR publication no. 97-0702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hsarchive&part=A30948>.
10. Whitehouse PJ. Genesis of Alzheimer's disease. *Neurology.* 1997;48(5 Suppl 7):S2-7.
11. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genotypes, phenotypes, and treatments. *Science.* 1997;275(5300):630-1.
12. Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. National Institute on Aging/Alzheimer's Association Working Group. *Lancet.* 1996;347(9008):1091-5.
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, Grimley EJ, Iakovidou V, et al. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001191.
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's disease: a meta-analysis of the tacrine trials Dementia Trialists' Collaboration. *JAMA.* 1998;280(20):1777-82.
25. Qaseem A, Snow V, Cross JT Jr, Forciea MA, Hopkins R Jr, 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. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD001191.
27. Birks J, Harvey RJ. Donepezila for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001190.
28. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD001747.
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 Psychiatric Res.* 1975;12(3):189-98.
31. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61(3B):777-81.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3rd ed. Washington: American Psychiatric Association; 1987.
33. Wilkison 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. Wood PC, Castleden CM. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of tacrina for Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1994;9:649-54.
35. Agid Y, Dubbois B, Anad R, Gharabawi G; International Rivastigmine Investigators. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Curr Ther Res.* 1998;59(12):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. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the Alzheimer's disease (amended). London: NICE; 2006 (amended Sep 2007, Aug 2009) [cited Feb 25 2010]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11600/45349/45349.pdf>.
42. Evans JG, Wilcock G, Birks J. Evidence-based pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7(3):351-69.



**MINIEXAME DO ESTADO MENTAL - MEEM**

<b>ORIENTAÇÃO</b>	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
* Qual é o (ano) (estação ou horário) (dia semana) (dia mês) e (mês)?	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
* Onde estamos (país) (estado) (cidade) ( <b>rua/local</b> ) (andar)?		
<b>REGISTRO</b>		
* Dizer três palavras: <b>PENTE RUA AZUL</b> . 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: ____	<input type="text"/>	<input type="text" value="5"/>
<b>ATENÇÃO E CÁLCULO</b>	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
* Subtrair: 100-7 (5 tentativas: 93 – 86 – 79 – 72 – 65)	<input type="text"/>	<input type="text" value="2"/>
	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
<b>EVOCAÇÃO</b>	<input type="text"/>	<input type="text" value="3"/>
* Perguntar pelas 3 palavras anteriores	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
<b>LINGUAGEM</b>	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Identificar lápis e relógio de pulso	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Repetir: "Nem aqui, nem ali, nem lá".	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Seguir o comando de três estágios: "Pegue o papel com a mão D, dobre ao meio e ponha no chão".	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Ler 'em voz baixa' e executar: <b>FECHE OS OLHOS</b>	<input type="text"/>	<input type="text" value="1"/>
* Escrever uma frase (um pensamento, ideia completa)		
* Copiar o desenho:		
<input type="text"/> <input type="text"/>		

**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.



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Donepezila, Galantamina e 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 as seguintes melhoras:

- redução na velocidade de progressão da doença;
- 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:

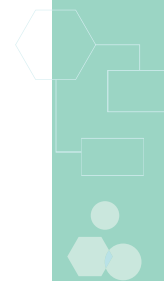
- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso destes medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- efeitos adversos da donepezila mais comuns: insônia, náusea, vômitos, diarreia, perda de apetite, dispepsia, câibras musculares, cansaço; menos comuns: dor de 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;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida aos fármacos;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- donepezila
- galantamina
- rivastigmina

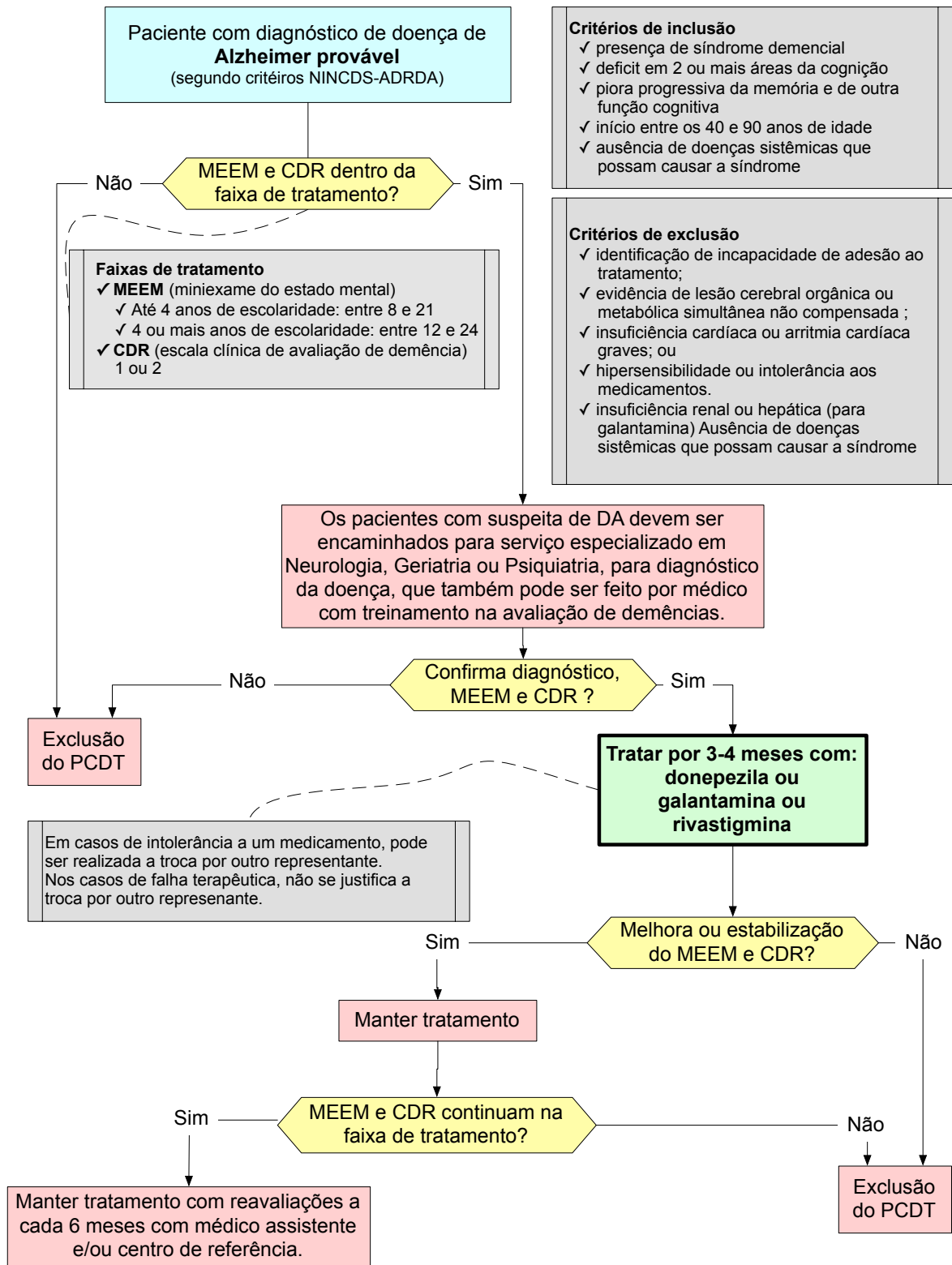


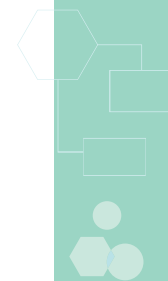
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado 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.

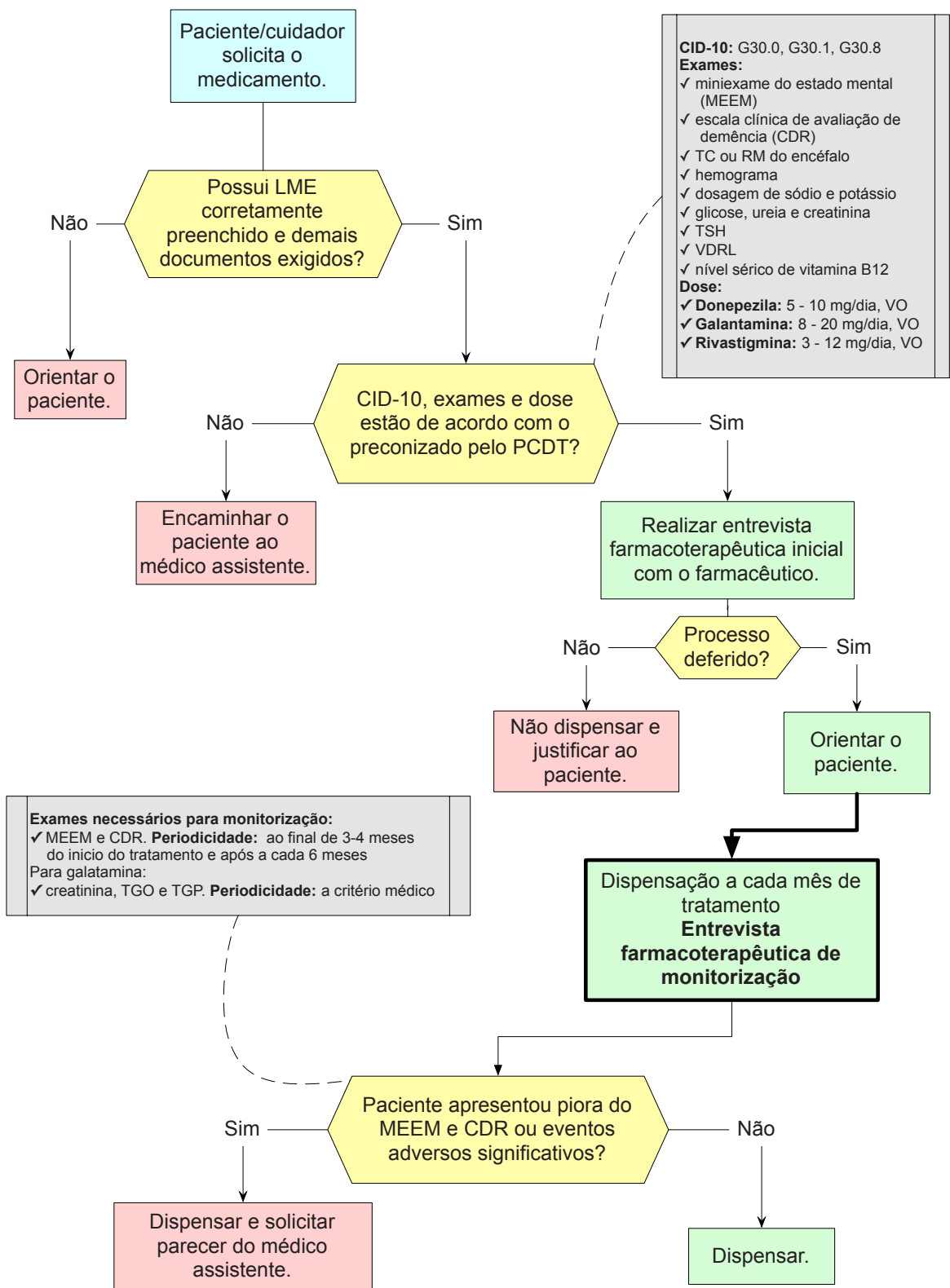


## Fluxograma de Tratamento Doença de Alzheimer





## Fluxograma de Dispensação de Donepezila, Galantamina e Rivastigmina Doença de Alzheimer





## Ficha Farmacoterapêutica Doença de Alzheimer

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual o grau de escolaridade? \_\_\_\_\_

2.2 Qual o escore do MEEM?

- 12 -14 → 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
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.8 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Escores	Inicial	6º mês	12º mês	18º mês	24º 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

#### Exames Laboratoriais para Uso de Galantamina

Exames*	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Data prevista					
Data					
Creatinina					
TGO					
TGP					

\* A periodicidade dos exames fica a critério médico.

3.2 Para galantamina: apresentou 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 a Tabela de Eventos Adversos)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

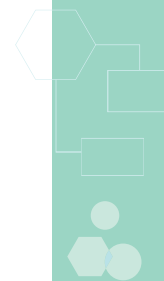
3.4 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente







### TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

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

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



## Guia de Orientação ao Paciente Donepezila, Galantamina e Rivastigmina

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DOENÇA DE ALZHEIMER**.

### 1 DOENÇA

- Doença neurológica que afeta o comportamento, a memória e o entendimento, com prejuízo da qualidade de vida como um todo.
- Muitas vezes os sintomas são confundidos com problemas da idade ou estresse.
- Afeta geralmente pessoas com mais de 65 anos.

### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora a memória e a atenção, retardando a velocidade da piora da doença.

### 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 ou as cápsulas na embalagem original, bem fechada.
- Mantenha o medicamento fora do alcance de crianças.

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com a ajuda de um líquido. Tome exatamente a dose prescrita pelo o médico, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- Procure tomar o medicamento logo após as refeições.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

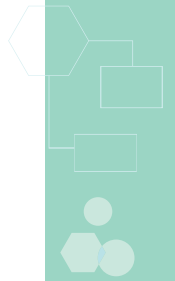
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, prisão de ventre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, tonturas, dor na barriga e azia.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com 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

- Tome bastante água durante o tratamento, no mínimo 2 litros por dia.



## 8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
    - Receita médica atual
    - Cartão Nacional de Saúde ou RG
    - Exames: miniexame do estado mental (MEEM) e escala clínica de avaliação de demência (CDR) ao final de 3-4 meses do início do tratamento e, após, a cada 6 meses.
- Para galantamina:**  
creatinina, TGO e TGP com intervalos de realização a critério médico.

## 9 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 10 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

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





# Doença de Crohn

Portaria SAS/MS nº 711, de 17 de dezembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 07/02/2010. Todos os estudos disponíveis foram avaliados e selecionadas para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até 31/01/2010. Foram excluídos estudos de fase II, estudos com desfechos intermediários e estudos com intervenções não medicamentosas.

Na base Medline/Pubmed, a busca foi feita através das expressões “*Crohn Disease*”[All Fields] AND (“*humans*”[MeSH Terms] AND *Randomized Controlled Trial*[ptyp]). Foram encontrados 513 artigos.

Na base de dados Embase, com as expressões “*Crohn Disease*”/exp AND “*therapy*”/exp AND ([*meta analysis*]/lim OR [*randomized controlled trial*]/lim) OR [*systematic review*]/lim) AND [*humans*]/lim AND [*embase*]/lim, foram encontrados 589 artigos.

Revisões sistemáticas do grupo Cochrane, através “(“*Cochrane Database Syst Rev*”[Journal] OR (“*cochrane*”[All Fields] AND “*review*”[All Fields]) OR “*cochrane review*”[All Fields]) AND *crohn*[All Fields]”, identificaram 51 resultados. Vinte meta-análises referiam-se a últimas versões de revisões sobre intervenções medicamentosas.

Para o embasamento da eficácia dos tratamentos, foram citadas preferencialmente meta-análises e, na sua falta, ensaios clínicos randomizados. Em uma situação, na ausência de melhor evidência, foi citada uma série de casos. Também foram consultados artigos não indexados, livros de Farmacologia, artigos de revisão e artigos sobre a prevalência da doença de Crohn no Brasil.

## 2 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas<sup>1</sup>. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situam-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou uma prevalência de 14,8 casos por 100.000 habitantes<sup>2</sup>. A DC inicia mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária.

A DC não é curável clínica ou cirurgicamente e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)<sup>3</sup> apresentado na Tabela 1, que é mais simples e mantém uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC, correlação de Pearson = 0,93 (P = 0,001)<sup>4</sup>, padrão-ouro para a caracterização dos estágios da doença<sup>5</sup>. Um paciente é considerado em remissão sintomática quando está sem sintomas (IHB igual ou abaixo de 4) e sem uso de corticosteroide<sup>4</sup>. Pacientes que necessitam de corticosteroide para permanecer assintomáticos são classificados como corticodependentes, não sendo considerados em remissão, devido ao risco de toxicidade do tratamento prolongado. Pacientes com doença leve a moderada (IHB igual a 5, 6 ou 7) costumam ser atendidos ambulatorialmente, toleram bem a alimentação, estão bem hidratados, não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de

**Consultores:** Guilherme Becker Sander, Carlos Fernando de Magalhães Francesconi, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.



obstrução intestinal. Pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou acima de 8)<sup>4</sup> usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e têm seus sintomas acompanhados de um ou mais dos seguintes: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 a 4 evacuações ou mais por dia). Pacientes com manifestações acentuadas/fulminantes usualmente tem IHB maior do que 8, tiveram insucesso com o tratamento ambulatorial ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, sinais de caquexia, sinais de irritação peritoneal ou com abscessos intra-abdominais<sup>1</sup>. Resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos) equivale a uma redução de 3 pontos ou mais na escala IHB, com uma margem de erro de 16%, usualmente em favor de uma maior sensibilidade no diagnóstico de resposta clínica ao utilizar-se o IHB<sup>4</sup>.

**Tabela 1** - Índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = acentuada
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

### 3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sobreposição destas com as da retocolite ulcerativa, bem como a ocasional ausência de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por sangramento (40%-50%), dor abdominal (70%) e perda de peso (60%). Os sinais mais comuns são febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Mais de 6 semanas de diarreia é o critério sugerido como prazo útil para diferenciação com diarreia aguda infecciosa<sup>6</sup>. Nos exames radiológicos, os achados mais característicos são acometimento do intestino delgado e demonstração de fístulas. A endoscopia mostra tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, podendo também ser útil para a coleta de material para análise histopatológica<sup>6</sup>. A análise histológica pode indicar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos.

Atualmente análises de mutações genéticas permanecem como instrumentos de pesquisa, não tendo ainda utilidade no diagnóstico, prognóstico ou direcionamento do tratamento. Pesquisas de anticorpos contra *Saccharomyces cerevisiae*, CBir1, OmpC não revelam resultados suficientemente sensíveis ou específicos para definir o diagnóstico<sup>1</sup>.

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

- K50.0 Doença de Crohn do intestino delgado
- K50.1 Doença de Crohn do intestino grosso
- K50.8 Outra forma de doença de Crohn

#### 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com diagnóstico de DC atestado por relatório médico e comprovado por pelo menos um dos seguintes laudos: endoscópico, radiológico, cirúrgico ou anatomopatológico.

#### 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

#### 7 CASOS ESPECIAIS

##### 7.1 PACIENTES PEDIÁTRICOS

Devido ao risco de problemas osteoarticulares, não é aconselhável o uso de ciprofloxacino em crianças e adolescentes em vista da existência de alternativas eficazes. O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo com o uso de imunomoduladores como a azatioprina em fases mais precoces, evitando o emprego prolongado de corticosteroides<sup>7</sup>. O crescimento e o desenvolvimento puberal devem ser monitorizados. Caso haja retardo, fatores relacionados ao seu desencadeamento devem ser avaliados. As causas mais frequentes incluem redução na ingestão alimentar, perdas intestinais, inflamação e uso de corticosteroides. No caso de doença em atividade leve e contra-indicação ao uso de corticosteroides, sugere-se a avaliação em serviço especializado de referência, para que seja considerada terapia nutricional com dieta polimérica. Crianças com DC apresentam estas complicações com maior frequência do que as com retocolite ulcerativa. Caso haja indicação de terapia anti-TNF, o infliximabe está aprovado para a faixa etária entre 6 e 17 anos; mas o adalimumabe não está aprovado para uso pediátrico.

##### 7.2 GESTANTES E NUTRIZES

Pacientes com DC quiescente têm a mesma fertilidade da população geral, enquanto mulheres com DC em atividade têm fertilidade reduzida. Durante a gestação, a atividade da doença está relacionada a abortamento, parto pré-termo e baixo peso ao nascimento<sup>7</sup>.

Sulfassalazina interfere no metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. É seguro durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação<sup>8</sup>. No último trimestre, seu uso poderia aumentar o risco de *kernicterus*. Mesalazina é considerada segura durante a gestação em doses de até 3 g/dia, não tendo sido testadas doses maiores<sup>7</sup>.

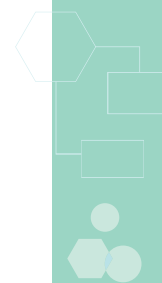
Metronidazol atravessa a placenta, tendo sido carcinogênico em ratos, não devendo ser usado no primeiro trimestre da gestação<sup>8</sup>. No segundo e terceiro trimestres, o uso deve se restringir a casos em que o benefício compense os riscos. Não deve ser utilizado durante a amamentação<sup>8</sup>.

Os corticosteroides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, preferindo-se aqueles mais metabolizados pela placenta, como prednisona<sup>7</sup>.

Azatioprina tem relatos de altas taxas de aborto. Contudo, a experiência em pacientes transplantados ou reumatológicos em uso de azatioprina mostra que o fármaco não está associado com diminuição de fertilidade, prematuridade ou defeitos congênitos<sup>7</sup>.

Metotrexato é teratogênico e seu uso está contra-indicado formalmente na gestação. Mulheres em idade fértil devem adotar anticoncepção segura. Também está contra-indicado na amamentação<sup>7</sup>.

A ciclosporina atravessa a placenta. Foram observados casos de parto pré-termo e de baixo peso ao nascimento com sua utilização durante a gestação. Somente deve ser prescrita se os prováveis



benefícios superarem estes riscos. Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar<sup>8</sup>.

Infliximabe e adalimumabe não foram avaliados quanto à sua segurança na gestação. Seu uso, nessa situação, deve ser feito somente se estritamente necessário. A amamentação está contraindicada concomitantemente ao emprego de agentes anti-TNF<sup>8</sup>.

### **7.3 DC EM ESÔFAGO, ESTÔMAGO E DUODENO.**

DC apenas no esôfago é raro. Somente 5% dos pacientes com doença têm acometimento gastroduodenal. Existem poucos estudos sobre o tratamento dessas manifestações da doença. Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno, justifica-se o uso de medicamentos que diminuam a agressão péptica, sendo indicados inibidores da bomba de prótons. Os aminossalicilatos não atingem concentração terapêutica no esôfago e no estômago, pois são formulados de maneira a serem liberados em segmentos mais distais no trato digestivo. Tendo em vista estas considerações, o tratamento da doença nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas ileocolônicas da doença.

## **8 CENTRO DE REFERÊNCIA**

Recomenda-se o atendimento em serviço especializado de referência para avaliação médica, tratamento e acompanhamento dos pacientes e administração de infliximabe ou de adalimumabe.

## **9 TRATAMENTO E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. A abordagem clínica é feita com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores e objetiva a indução da remissão clínica, a melhora da qualidade de vida e, após, a manutenção da remissão. A abordagem cirúrgica é necessária para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico<sup>9</sup>. No momento não há evidência para a indicação de ácidos graxos ômega 3<sup>10</sup> ou probióticos<sup>11</sup>. Também não há evidências atuais para a indicação de talidomida<sup>12,13</sup> ou terapia tuberculostática objetivando o controle da DC<sup>14</sup>. Não existem estudos controlados com ciclosporina para pacientes com DC<sup>15</sup>, embora, devido à gravidade do quadro, baseados em estudos não controlados, alguns autores recomendem o uso de ciclosporina. As pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória são pequenas e não têm mostrado resultados conclusivos. Além disso, a toxicidade com o uso prolongado, como neuropatia periférica com metronidazol, bem como o potencial de indução de resistência antimicrobiana, têm sugerido que antimicrobianos isoladamente não devam ser utilizados para o tratamento da DC, a despeito do uso clínico corrente<sup>1,9</sup>. Devem ser indicados quando há suspeita de complicação infecciosa, como abscessos, e para o tratamento de fístulas.

Os pacientes tabagistas com DC devem receber orientações para parar de fumar<sup>16</sup>. Além disso, existem dados na literatura sugerindo que os pacientes devem evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides, que podem agravar as manifestações da doença<sup>17</sup>. Pacientes com DC têm risco aumentado, embora ainda não estimado, de câncer de cólon, e pacientes em uso de imunossupressores têm risco aumentado de linfoma não Hodgkin<sup>18</sup>. Há evidência indireta de que rastreamento de câncer de cólon com colonoscopia possa reduzir a mortalidade por câncer de cólon nestes pacientes<sup>19</sup>.

O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações<sup>9</sup>. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais<sup>1</sup>.

### **Tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal leve a moderada**

Dois grandes ensaios clínicos clássicos mostraram a eficácia dos corticosteroides no tratamento da fase aguda<sup>20,21</sup>. Sulfassalazina foi eficaz no tratamento da doença colônica, mas não foi melhor do que o placebo no tratamento de doença restrita ao intestino delgado e, de maneira geral, foi menos eficaz do que os corticosteroides. Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina na dose de 3-6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente)<sup>1</sup>. Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticosteroide (qualquer representante e via de acordo com a situação clínica), uma vez que foi

demonstrado que mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nesta região, tem efeito muito modesto quando comparado ao placebo<sup>22</sup>. Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico.

Pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da sulfassalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave podem utilizar mesalazina (4g/dia por via oral).

#### **Tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave**

Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona na dose de 40-60 mg/dia até a resolução dos sintomas e cessação da perda de peso<sup>1,20</sup>. Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou 1 mg/kg de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80% a 90%<sup>1</sup>. Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticosteroide<sup>21</sup>. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias depois), a dose é reduzida lentamente, para evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. A dose do corticosteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal<sup>9</sup>. Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana de corticosteroide até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até suspender o tratamento<sup>1</sup>. A azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia, dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito<sup>23</sup>. A azatioprina também é útil para pacientes com recorrência do sintomas, sendo eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção<sup>24</sup>.

Em alguns pacientes não se consegue diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas, sendo considerados pacientes esteróide-dependentes. Para eles recomenda-se o início de metotrexato parenteral (25 mg/semana por via intramuscular) que mostrou ser superior ao placebo na melhora dos sintomas de pacientes com quadros clínicos refratários ao corticosteroide<sup>25</sup>. Pela experiência de uso e ampla evidência, o imunomodulador de escolha deve ser azatioprina e, se houver falha ou intolerância, metotrexato.

Em pacientes refratários a corticosteroides, azatioprina e metotrexato, os anticorpos monoclonais antifator de necrose tumoral (anti-TNF) infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6) ou adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) podem ser considerados, ou caso haja contraindicações ou intolerância a corticosteroides e imunossuppressores convencionais. A terapia anti-TNF deve ser suspensa se não houver resposta após duas doses, definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB<sup>4,26</sup>. Os riscos do tratamento com anti-TNF devem ser ponderados em relação aos seus benefícios, sendo indicado para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas (3-4 vezes/dia), correspondendo a um IHB de 8 ou mais<sup>27</sup>. Não há comparação direta entre infliximabe e adalimumabe, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro<sup>27</sup>.

Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado dentro das condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50% e 80% dos pacientes com DC vão necessitar de cirurgia em algum momento da evolução da doença, sendo os principais motivos estenoses sintomáticas, refratariedade ao tratamento clínico ou complicações com fístulas e doenças perianais<sup>27</sup>. O limiar para indicação cirúrgica é mais baixo em pacientes com doença ileocolônica localizada, sendo que alguns advogam cirurgia antes da terapia anti-TNF nestes casos<sup>10</sup>.

#### **Tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante**

Pacientes nesta situação serão preferencialmente tratados em hospitais terciários. Devem receber terapia de suporte com reidratação, transfusões e suporte nutricional se clinicamente indicado. Pacientes com infecções ou abscessos devem ser submetidos a antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado dentro das condições assistenciais do local de atendimento. A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução. Inicia-se com hidrocortisona por via intravenosa na dose de 100 mg, de 8/8 h, se não houver contraindicação. Após a melhora clínica e a retomada da via oral, pode-se substituir o corticosteroide parenteral por



40-60 mg de prednisona por via oral, sendo então os pacientes tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg por dia, por via oral) ou metotrexato (15 mg, por via subcutânea, 1 vez/semana), especialmente naqueles com recaída precoce. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Não há estudos controlados sobre o uso de infliximabe ou adalimumabe nesta situação<sup>1</sup>. Não existem estudos controlados com ciclosporina para pacientes com DC<sup>15</sup>, entretanto, alguns autores recomendem o uso de ciclosporina nesta situação como meio de evitar ou retardar a necessidade de um procedimento cirúrgico urgente<sup>1</sup>.

Em quadros clínicos sugestivos de suboclusão crônica associado à desnutrição significativa, consultoria cirúrgica deverá ser obtida.

#### **Tratamento de manutenção da DC em remissão após abordagem clínica**

Para pacientes que tenham obtido remissão, deve-se considerar o tratamento de manutenção. É improvável que um paciente que tenha necessitado de corticosteroides para induzir a remissão permaneça assintomático por mais de 1 ano sem tratamento de manutenção. Para prevenção de recorrências, pode-se iniciar com azatioprina. Não há benefício da manutenção de sulfassalazina ou de mesalazina como profilaxia de reagudizações após remissão clínica<sup>28</sup>. Os corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção. Nos pacientes corticodependentes, deve-se considerar o uso de metotrexato (15 mg, por via subcutânea, 1 vez/semana) ou azatioprina (2 a 2,5 mg/kg). Para pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter este fármaco<sup>29</sup>. A azatioprina e o metotrexato também são opções para a manutenção de pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF<sup>9</sup>. Em caso de falha na manutenção da remissão com uso de azatioprina ou metotrexato, pode-se utilizar 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas ou 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas, até a falha (incluindo necessidade de cirurgia) ou por no máximo 12 meses consecutivos<sup>26</sup>. O tratamento com terapia anti-TNF pode ser continuado se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses. Pacientes que tiverem recaída após a parada programada da terapia anti-TNF podem fazer novo ciclo de até 12 meses de tratamento<sup>26</sup>.

#### **Tratamento da DC em remissão após abordagem cirúrgica**

Recomenda-se revisão endoscópica em 6 meses se o sítio da cirurgia foi acessível. Se houver recidiva clínica ou endoscópica, sugere-se o início de azatioprina (2- 2,5 mg/kg/dia). Pacientes com ressecções múltiplas ou doença grave devem receber azatioprina a partir do pós-operatório<sup>30</sup>. A terapia anti-TNF não foi adequadamente estudada neste contexto<sup>30</sup>.

#### **Tratamento da DC complicada por fístulas**

Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica, assim como abscessos perianais e perirretais. Complicações perianais não supurativas usualmente respondem a metronidazol com ou sem ciprofloxacino. O uso de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg por dia, por via oral) não foi formalmente avaliado em estudos controlados, mas uma série de estudos não controlados mostra eficácia a longo prazo<sup>1</sup>. Terapia anti-TNF mostrou benefício na cicatrização de fístulas<sup>31</sup>. Infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e após 5 mg/kg a cada 8 semanas) ou adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 e após 40 mg a cada 2 semanas) estão indicados quando não há resposta a metronidazol/ ciprofloxacino e a azatioprina nas fístulas perianais complexas, retovaginais ou retoabdominais<sup>4</sup>. Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF em fístulas perianais simples<sup>7,26</sup>, as quais usualmente respondem a tratamento cirúrgico local, que deve ser realizado quando a doença inflamatória intraluminal estiver controlada<sup>32</sup>.

## **9.2 FÁRMACOS**

- Sulfassalazina: comprimido de 500 mg
- Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg.
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg
- Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: solução injetável 500 mg
- Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg



- Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg.
- Azatioprina: comprimido de 50 mg
- Metotrexato: solução injetável de 50 e 500 mg
- Ciclosporina: cápsula de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/ml (frasco com 50 ml).
- Infiximabe: frasco-ampola com 100 mg.
- Adalimumabe: seringas pré-preenchidas com 40 mg.

### 9.3 TEMPO DE TRATAMENTO

No tratamento da fase aguda, usualmente dentro de 2 a 4 semanas deve ser percebida alguma melhora e em até 16 semanas normalmente é observada a resposta máxima.

A terapia de manutenção com azatioprina deve ser mantida por longos períodos. Discute-se o aumento de risco de linfomas não Hodgkin em pacientes em uso de azatioprina, contudo o risco parece ser pequeno e compensado pelos benefícios de manter-se a DC em remissão. A maior parte dos autores concorda que azatioprina pode ser usada por períodos superiores a 4 anos se apropriadamente monitorizada<sup>9</sup>.

No tratamento da fase aguda, a terapia anti-TNF deve ser suspensa se não houver resposta após 2 doses (redução de pelo menos 3 pontos no IHB)<sup>26</sup>. No tratamento de fístulas, deve-se suspender o tratamento anti-TNF se não houver resposta após 3 doses<sup>26</sup>. Os pacientes em uso de terapia anti-TNF para manutenção devem utilizá-la até a falha ou por no máximo 12 meses consecutivos<sup>26</sup>. O tratamento com terapia anti-TNF pode ser mantido se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo ser a continuidade do tratamento reavaliada a cada 12 meses. Pacientes que tiverem recaída após a parada programada (ou seja, que não tenha sido causada por falha terapêutica) podem fazer um novo ciclo de até 12 meses de tratamento<sup>26</sup>.

### 9.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Em pacientes com doença ativa, o desfecho esperado é a remissão dos sintomas, definida como IHB igual ou inferior a 4, e a manutenção deste estado por pelo menos 6 meses.

Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. Espera-se que os medicamentos em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem considerados efetivos.

Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento de todas elas (ausência de drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante 1 mês) e a manutenção deste estado sem o surgimento de novas fístulas por pelo menos 6 meses.

## 10 MONITORIZAÇÃO

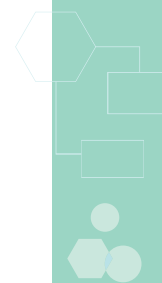
Embora preconizada por alguns autores, não existe até o momento uma definição consensual de que a cicatrização da mucosa deva ser considerada como um objetivo primário de tratamento. Por este motivo não há indicação do acompanhamento regular da atividade da doença por métodos endoscópicos. A cada 6 meses, o IHB deve ser reavaliado, assim como sempre que um medicamento estiver sendo iniciado, reiniciado ou sua dose estiver sendo alterada.

Antes do início da administração de sulfasalazina e mesalazina, devem-se realizar hemograma, exame qualitativo de urina e creatinina. Pacientes com doença renal pré-existente ou em uso de outros medicamentos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada durante o tratamento. Hemograma e dosagem de creatinina devem ser repetidos a cada 4 meses<sup>9</sup>.

Pacientes em uso de metronidazol não devem consumir álcool até 3 dias após a interrupção do medicamento. A terapia prolongada pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica, que, se presente, indica a suspensão imediata do medicamento. Deve-se realizar exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia.

Para pacientes em uso de corticosteroides, recomendam-se dosagens de potássio, sódio e glicemia de jejum, repetindo-se periodicamente conforme critério médico. Deve-se também aferir periodicamente a pressão arterial e realizar avaliação oftalmológica e rastreamento de osteoporose<sup>9</sup>.

Durante o uso de azatioprina, recomenda-se a realização de hemograma completo semanalmente



no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente e quando houver mudança de dose. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos a cada 3 meses<sup>8</sup>. O tratamento deve ser interrompido caso o paciente apresente quadro clínico de pancreatite aguda.

Durante o uso de metotrexato, recomendam-se realização de hemograma, contagem de plaquetas mensalmente e dosagem dos níveis séricos de ALT, AST, fosfatase alcalina e creatinina a cada 2 meses, ou conforme necessidade clínica. Recomenda-se ainda considerar biópsia hepática para os pacientes que utilizarem dose cumulativa entre 1.000 mg e 1.500 mg. A administração concomitante de ácido fólico reduz a incidência de citopenias, estomatites e outros sintomas digestivos sem comprometer sua eficácia. Pacientes que estiverem recebendo metotrexato devem evitar consumo de álcool, exposição solar excessiva e uso de medicamentos anti-inflamatórios não hormonais<sup>8</sup>.

Quando utilizada ciclosporina intravenosa, os pacientes devem ser observados continuamente nos primeiros 30 minutos de infusão e frequentemente até o final da infusão. Há risco de reação anafilática, sendo que equipe e equipamentos apropriados para o tratamento desta complicação devem estar disponíveis. É recomendado que antes do tratamento a pressão arterial seja aferida, e creatinina sérica, ureia, sódio, potássio, magnésio, perfil lipídico e ácido úrico sejam avaliados. Durante o tratamento, estas medidas devem ser repetidas pelo menos 2 vezes por semana. Níveis plasmáticos de ciclosporina também são úteis para ajuste de doses<sup>8</sup>.

Durante a infusão de infliximabe, os pacientes devem ser monitorizados em ambiente equipado para o tratamento de reações anafiláticas. Os sinais vitais devem ser monitorizados a cada 10 minutos se os pacientes apresentarem algum sintoma e a infusão interrompida caso não haja melhora dos sintomas com a terapêutica instituída (corticosteroides e antialérgicos). Antes do tratamento, é recomendado que os pacientes realizem radiografia de tórax e prova de Mantoux que deverá ser negativo ou com área de endurecimento inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (acima de 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia desta doença, conforme as normas estabelecidas no SUS. Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose, e o medicamento suspenso se as transaminases estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade<sup>9</sup>. Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza. Estes pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.

O adalimumabe pode ser administrado por via subcutânea. Antes do tratamento, é recomendado que os pacientes submetam-se a radiografia de tórax e a prova de Mantoux, que deverá ser negativa ou com área de endurecimento inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (acima 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia de tuberculose. Hemograma completo deve ser realizado periodicamente. Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza. Estes pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.

## **11 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO**

O tratamento não tem duração pré-determinada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização de toxicidade dos medicamentos.

## **12 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

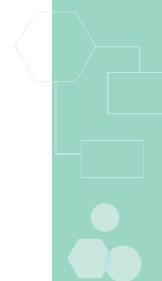
Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso dos medicamentos e o acompanhamento pós-tratamento.

## **13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER**

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

## 14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lichtenstein, G.R., S.B. Hanauer, and W.J. Sandborn, Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(2): p. 465-83; quiz 464, 484.
2. Victoria, C.R., L.Y. Sassak, and H.R. Nunes, Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*, 2009. 46(1): p. 20-5.
3. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
4. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;8(4):357-63.
5. Sandborn, W.J., et al., A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2002. 122(2): p. 512-30.
6. Stange, E.F., et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006. 55 Suppl 1: p. i1-15.
7. Caprilli, R., et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*, 2006. 55 Suppl 1: p. i36-58.
8. Lacy, C.F., et al., Drug Information Handbook with International Trade Names. 2009-2010: Lexi-Comp.
9. Travis, S.P., et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*, 2006. 55 Suppl 1: p. i16-35.
10. Turner, D., et al., Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD006320.
11. Shen, J., et al., Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J*, 2009. 39(2): p. 103-9.
12. Akobeng, A.K. and P.C. Stokkers, Thalidomide and thalidomide analogues for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD007351.
13. Srinivasan, R. and A.K. Akobeng, Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD007350.
14. Borgaonkar, M., et al., Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000299.
15. McDonald, J.W., et al., Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. CD000297.
16. Reese, G.E., et al., The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*, 2008. 23(12): p. 1213-21.
17. Kefalakes, H., et al., Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*, 2009. 65(10): p. 963-70.
18. Siegel, C.A., et al., Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. 7(8): p. 874-81.
19. Collins, P.D., et al., Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2): p. CD000279.
20. Summers, R.W., et al., National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979. 77(4 Pt 2): p. 847-69.
21. Malchow, H., et al., European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984. 86(2): p. 249-66.
22. Hanauer, S.B. and U. Stromberg, Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004. 2(5): p. 379-88.
23. Prefontaine, E., J.K. Macdonald, and L.R. Sutherland, Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD000545.
24. Prefontaine, E., et al., Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD000067.
25. Alfadhli, A.A., J.W. McDonald, and B.G. Feagan, Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD003459.
26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of





- Crohn's disease (including a review of technology appraisal guidance 40). 2009 consultado em 05 de fevereiro de 2010; [disponível em: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).]
27. Sandborn, W.J., et al., Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007. 146(12): p. 829-38.
  28. Akobeng, A.K. and E. Gardener, Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD003715.
  29. Patel, V., et al., Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD006884.
  30. Doherty, G., et al., Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD006873.
  31. Sands, B.E., et al., Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(9): p. 876-85.
  32. Bell, S.J., et al., The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 17(9): p. 1145-51.

## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Sulfassalazina, Mesalazina, Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Infliximabe e Adalimumabe

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, infliximabe ou adalimumabe**, indicados para o tratamento da **doença de Crohn**.

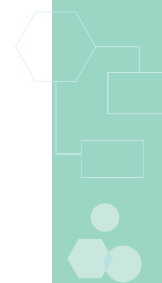
Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

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

- remissão dos sintomas se portador de doença ativa;
- prevenção de recorrências se em remissão;
- fechamento de todas as fístulas;

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- risco na gravidez é improvável com o uso de sulfassalazina e mesalazina; estudos em animais
- não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos;
- há evidências de riscos ao feto com o uso de azatioprina, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos.
- efeitos adversos mais comuns da sulfassalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia; efeitos adversos mais raros: diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue (aumento dos riscos de sangramento), piora dos sintomas da retocolite ulcerativa, problemas no fígado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e à perda de áreas da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);
- efeitos adversos da mesalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, queda de cabelo, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, diarreia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza; efeitos adversos mais raros: hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite;
- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado e no pâncreas, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos, falta de ar, pressão baixa, problemas nos pulmões, reações de hipersensibilidade e diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções. Azatioprina pode causar câncer em animais e provavelmente tenha o mesmo efeito na espécie humana;
- efeitos adversos do metotrexato: convulsões, confusão mental, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e perda de áreas da pele e de mucosas



(síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náuseas, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras de trato gastrointestinal, problemas no fígado, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, problemas nos rins, problemas nos pulmões, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;

- 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 mental, 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 do infliximabe: náuseas, diarreia, dor abdominal, vômito, má digestão, azia, dor de cabeça, fadiga, febre, tontura, dor, *rash* cutâneo, prurido, bronquite, rinite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, sinusite, faringite, reativação de tuberculose, reação à infusão, dor no peito, infecções, reações de hipersensibilidade, dor nas juntas, dor nas costas, infecção do trato urinário; outros efeitos: abscesso, hérnia abdominal, aumento das transaminases hepáticas (ALT e AST), anemia, ansiedade, apendicite, artrite, problemas no coração, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, infarto cerebral, câncer de mama, celulite, colecistite, colelitíase, confusão, desidratação, delírio, depressão, hérnia diafragmática, falta de ar, disúria, inchaço, confusão mental, endometriose, endoftalmite, furúnculos, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite colestática, herpes-zóster, hidronefrose, pressão alta ou baixa, hérnia de disco intervertebral, inflamação, obstrução intestinal, perfuração intestinal, estenose intestinal, cisto articular, degeneração articular, infarto renal, leucopenia, linfangite, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, mialgia, isquemia miocárdica, osteoartrite, osteoporose, isquemia periférica, problemas nos pulmões, problemas nos rins, problemas no pâncreas, adenocarcinoma de reto, sepse, câncer de pele, sonolência, tentativa de suicídio, desmaios, problemas nos tendões, diminuição de plaquetas, trombose, úlceras e perda de peso. Pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;
- efeitos adversos da adalimumabe: infecção do trato respiratório superior, dor, inchaço, vermelhidão e prurido no local da injeção; outras reações: vários tipos de infecções (respiratórias, urinárias, dermatológicas), linfopenia, anemia, dor de cabeça, dormências, hipertensão, tosse, dor nasofaríngea, congestão nasal, distúrbios gastrointestinais (náuseas, dor abdominal), distúrbios cutâneos e subcutâneos, fadiga e fraqueza. Algumas precauções devem ser tomadas em relação à possível reativação do vírus da hepatite B em portadores crônicos do vírus, ou em casos de infecções localizadas e crônicas. Pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;
- 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 ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

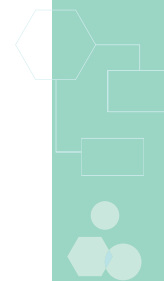
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

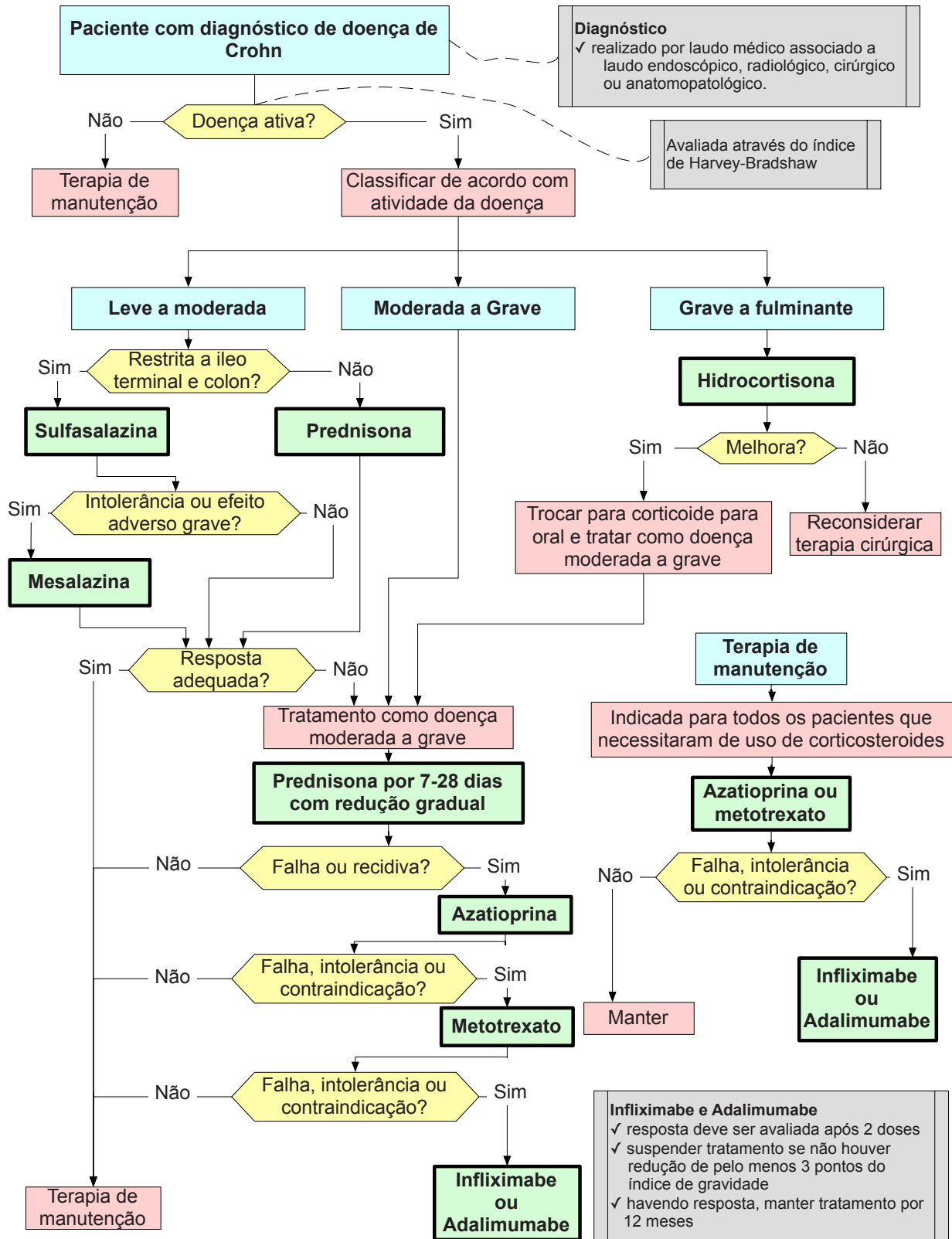
- sulfassalazina
- mesalazina
- azatioprina
- metotrexato
- ciclosporina
- infliximabe
- adalimumabe

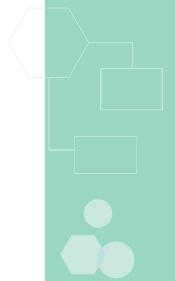
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

**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.

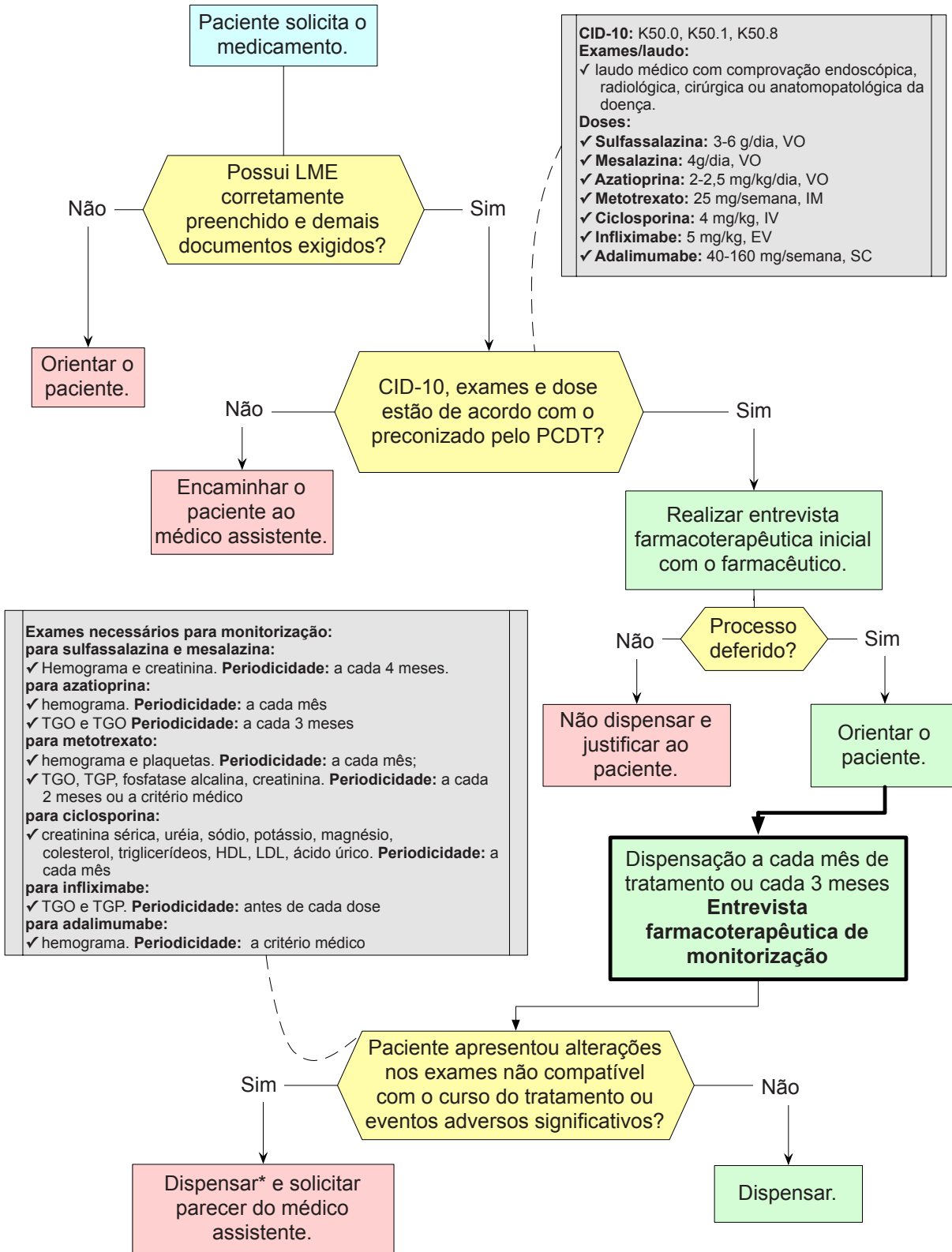


# Fluxograma de Tratamento Doença de Crohn





**Fluxograma de Dispensação de Sulfassalazina, Mesalazina, Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Infliximabe e Adalimumabe Doença De Crohn**



\* Observação: para infliximabe: se AST/TGO e ALT/TGP 5 vezes acima do limite do valor basal: não dispensar.



## Ficha Farmacoterapêutica Doença de Crohn

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? \_\_\_\_\_

2.2 Faz uso de bebidas alcoólicas?

- não  
 sim → Desaconselhar o uso durante o tratamento

2.3 Mulher encontra-se em idade fértil?

- não  
 sim → Orientar sobre a anticoncepção durante o tratamento

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

- não  
 sim → Quais? \_\_\_\_\_

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

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

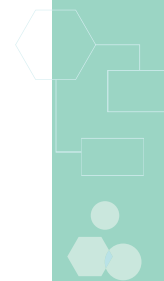
2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não  
 sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)

	Inicial	3° mês	6° mês	9° mês	12° mês
Data prevista					
Data					
Escore					

**Exames Laboratoriais\***

Exames	Inicial						
Data prevista							
Data							
Plaquetas							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
TGO							
TGP							
Fosfatase alcalina							
Creatinina							
Sódio							
Potássio							
Magnésio							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicéridos							
Ácido úrico							
Ureia							
Ciclosporina sérica							

\* Os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento.

3.1 Houve alterações significativas nos exames laboratoriais?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente. Para infliximabe: se TGO e TGP 5 vezes acima do limite da normalidade, não dispensar.

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

não → Dispensar

sim → Passar para pergunta 3.3

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

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente





### TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da Entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣Condução

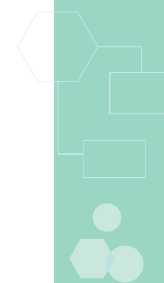
**Reações adversas já relatadas de acordo com o medicamento utilizado**

- \* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada
- ♣ **Condução:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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



## Guia de Orientação ao Paciente Sulfassalazina, Mesalazina, Azatioprina, Metotrexato, Ciclosporina, Infliximabe e Adalimumabe

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **DOENÇA DE CROHN**.

### 1 DOENÇA

- A doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente o intestino, podendo também se manifestar em qualquer parte do trato gastrointestinal (da boca ao ânus). Os principais sintomas são dores abdominais, diarreia, perda de peso e febre.
- A doença pode apresentar períodos com e outros sem sintomas. Pode progredir continuamente com aumento das lesões no intestino, ou ser não progressiva, com regeneração das regiões atingidas.

### 2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos não curam a doença, porém aliviam os sintomas e melhoram a qualidade de vida.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina: devem ser protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento embalagem original.
- Infliximabe e adalimumabe devem ser guardados na geladeira (entre 2-8°C), porém não deve ser congelado.

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### **Sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, ciclosporina:**

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido.
- Sulfassalazina, azatioprina e ciclosporina devem ser tomados durante ou após as refeições.
- Mesalazina deve ser tomado antes das refeições.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias. Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

#### **Metotrexato:**

- Deverá ser administrado por injeção intramuscular.
- Procure orientações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

#### **Adalimumabe:**

- Deve ser aplicado por via subcutânea.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento com o seu médico ou profissional de enfermagem; não 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.

#### **Infliximabe:**

- 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.

- Procure atendimento médico se houver febre quando em uso do infliximabe ou de adalimumabe, pois pode ser sinal de doença infecciosa e deve ser controlada imediatamente.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

## 6 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

- Estes medicamentos podem causar problemas ao feto. Por isso, se engravidar comunique imediatamente ao médico.
- Não utilizar 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 contato com pessoas com doenças infecciosas.
- No caso de metotrexato, evite exposição ao sol, pois pode causar reações alérgicas.

## 8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

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

**Sulfassalazina e mesalazina:** hemograma, creatinina a cada 4 meses.

**Azatioprina:** hemograma a cada mês; TGO e TGP a cada 3 meses.

**Metotrexato:** hemograma e plaquetas a cada mês; TGO, TGP, fosfatase alcalina, creatinina a cada 2 meses ou a critério médico.

**Ciclosporina:** creatinina sérica, uréia, sódio, potássio, magnésio, colesterol, triglicerídeos, HDL, LDL, ácido úrico a cada mês.

**Infliximabe:** TGO, TGP a cada mês.

**Adalimumabe:** hemograma a cada mês.

## 9 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 10 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

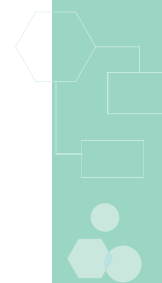
---

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

PARA INFlixIMABE E ADALIMUMABE:

LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA

ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.







## 1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas no Medline/Pubmed com as palavras-chave “epilepsy” [Mesh] AND “drug therapy” [Mesh] AND “anticonvulsants” [Mesh]. Todos os estudos encontrados metanálises e ensaios clínicos randomizados, controlados, publicados até 31/01/2010, foram avaliados.

Quando usados limites de metanálises, ensaios clínicos randomizados, em língua inglesa, publicados a partir de 2004, foram encontrados 236 artigos. Apenas os que referiam medicamentos disponíveis no Brasil foram considerados. Em análise mais acurada, foram excluídos outros procedimentos, estudos primariamente de outras doenças neurológicas, outras metodologias (estudos abertos, comparações entre tratamentos precoces e tardios) e estudos com outros 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.

## 2 INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma doença cerebral crônica causada por diversas etiologias e caracterizada pela recorrência de crises epiléticas não provocadas<sup>1</sup>. Esta condição tem consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais e prejudica diretamente a qualidade de vida do indivíduo afetado<sup>2</sup>.

Estima-se que a prevalência mundial de epilepsia ativa esteja em torno de 0,5%-1,0% da população<sup>3</sup> e que cerca de 30% dos pacientes sejam refratários, ou seja, continuam a ter crises, sem remissão, apesar de tratamento adequado com medicamentos anticonvulsivantes<sup>4</sup>. 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 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%<sup>5</sup>. No Brasil, Marino e colaboradores<sup>6</sup> e Fernandes e colaboradores<sup>7</sup> 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<sup>8</sup>.

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

**Consultores:** José Augusto Bragatti, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

crise TCG, sendo então denominada crise focal secundariamente generalizada<sup>9</sup>.

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)<sup>10</sup>. As causas lesionais mais frequentes das epilepsias focais sintomáticas são esclerose temporal mesial, neoplasias cerebrais primárias, anomalias vasculares e malformações do desenvolvimento corticocerebral<sup>11</sup>.

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<sup>12</sup>.

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<sup>13</sup>.

Convulsões febris devem-se a uma suscetibilidade aumentada a crises epiléticas, são idade-dependente (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<sup>14</sup>.

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<sup>15</sup>.

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 de West, esta síndrome 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<sup>16</sup>.

### **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; ou
- G40.8 Outras epilepsias.

## 4 DIAGNÓSTICO

### 4.1. CLÍNICO

Na maioria dos casos, o diagnóstico de uma crise epiléptica 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<sup>9</sup>.

É fundamental um diagnóstico diferencial correto com outros distúrbios paroxísticos da consciência, como síncope e crises não epiléticas psicogênicas.

### 4.1. 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. 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? e 3) o tratamento está sendo adequado?<sup>17</sup>.

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<sup>18</sup>. 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<sup>19</sup>. Metade dos pacientes epiléticos, na população geral, apresenta anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem<sup>20</sup>. 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<sup>21</sup>. Portanto, os exames de imagem, de preferência RM do encéfalo, desempenham papel fundamental na avaliação de pacientes com epilepsia.

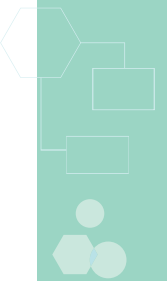
## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

### 5.1 CLÍNICOS

Serão incluídos neste protocolo de tratamento pacientes com diagnóstico estabelecido de epilepsia, segundo a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas<sup>10</sup>, ou seja, os que tenham apresentado duas crises epiléticas 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 epiléticas), para detecção de sinais de intoxicação medicamentosa e como auxílio à definição da síndrome epilética<sup>12</sup>. Entretanto, resultado normal do exame não exclui o paciente do protocolo. Em geral (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 epileptiformes (que podem ser ocultadas em exames de vigília), quanto para uma confirmação de ausência de anormalidades nos





casos de suspeita de crises não epiléticas ou de potencial suspensão do tratamento<sup>22</sup>.

Em casos de pacientes refratários a tratamentos medicamentosos (persistência de crises epiléticas apesar do uso de dois fármacos anticonvulsivantes de primeira linha, em doses adequadas)<sup>9</sup>, 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<sup>18</sup>;
- diário de registro de crises, 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 epiléticas: pacientes com eventos paroxísticos não epiléticos.

## 7 CASOS ESPECIAIS

Recomenda-se individualizar o tratamento de acordo com as necessidades específicas dos grupos, conforme o que segue.

### Idosos (idade acima de 60 anos)

Recomendam-se antiepiléticos não indutores do metabolismo hepático (como a gabapentina e lamotrigina) ao invés de fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos clássicos (como a carbamazepina, fenitoína e fenobarbital)<sup>23,24</sup>. 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<sup>9</sup>.

### 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 antiepiléticos. 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%<sup>9</sup>.

### 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<sup>9</sup>.

## 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<sup>25</sup>. 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<sup>26</sup>.

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 epiléptica do paciente<sup>27</sup>, 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<sup>28</sup>. Incidência de novas crises epiléticas são inaceitáveis para pacientes que necessitam dirigir, continuar empregados ou ser responsáveis por familiares vulneráveis<sup>29</sup>. 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<sup>30</sup>, enquanto o guia 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<sup>31</sup>. O guia SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) apresenta recomendações intermediárias, selecionando dois fármacos da antiga geração e dois novos como monoterapia de primeira linha<sup>27</sup>. Entretanto, a revisão sistemática da ILAE<sup>32</sup> 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 (ECRs), existem, até o momento, seis estudos bem delineados<sup>23,24,33,34,35,36</sup>, todos realizados com epilepsias focais. Em geral, a lamotrigina e gabapentina foram mais efetivas do que a carbamazepina em idosos<sup>34,36</sup>. Em adultos jovens, a carbamazepina foi mais efetiva do que o fenobarbital, primidona e vigabatrina<sup>24,33</sup>, 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<sup>37</sup>. O estudo concluiu que a lamotrigina é mais efetiva do que a carbamazepina, gabapentina e topiramato como monoterapia de primeira linha para epilepsia focal<sup>37</sup>, 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<sup>37</sup>. Entretanto, a revisão sistemática Cochrane conclui pela igualdade de eficácia<sup>38</sup>.

As recomendações da ILAE<sup>32</sup>, baseadas apenas em evidências de eficácia e efetividade, para escolha de fármacos anticonvulsivantes são as seguintes:

- a - adultos com epilepsia focal - carbamazepina, fenitoína e ácido valproico;
- b - crianças com epilepsia focal - carbamazepina;
- c - idosos com epilepsia focal - lamotrigina e gabapentina;
- d - 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 ECRs comparando a oxcarbazepina com a fenitoína, foram estudados 480 pacientes com crises parciais. 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<sup>39</sup>. É evidente a carência de estudos comparando 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<sup>40</sup>, que avaliou dois ECRs, 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)<sup>40</sup>.

Para as crises generalizadas, o ácido valproico permanece como fármaco de primeira escolha<sup>9</sup>. 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<sup>41</sup>. 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<sup>42</sup>.

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<sup>43</sup>.

Em caso de falha do primeiro fármaco, deve-se tentar sempre fazer a substituição gradual por outro, de primeira escolha, mantendo a monoterapia. Em caso de falha na segunda tentativa de tratamento em monoterapia, pode-se tentar a combinação de dois fármacos anticonvulsivantes<sup>44,45</sup>. Entretanto, somente há evidências de sinergismo entre o ácido valproico e a lamotrigina quando utilizados em combinação no tratamento de crises focais e generalizadas. Poucos pacientes parecem obter benefício adicional com a associação de mais de dois fármacos. 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<sup>46</sup>.

### **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<sup>47,48</sup>. Tudur e colaboradores<sup>44</sup> 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<sup>48</sup> 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 1 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<sup>49</sup>, 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, exclusivo para crise

de ausência. 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<sup>41</sup>.

#### **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 voltagem-dependentes, 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)<sup>38,50,51</sup>.

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<sup>38</sup> (apesar de a fenitoína ter sido mais bem tolerada), entre fenitoína e ácido valproico em monoterapia para crises focais e TCG<sup>50</sup> e entre fenitoína e carbamazepina em monoterapia para crises epiléticas<sup>51</sup>).

#### **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.

#### **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 (2-7 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).

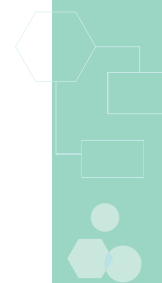
O fenobarbital ainda é largamente utilizado na prática clínica, por apresentar eficácia equivalente à de fenitoína no tratamento em monoterapia tanto de crises focais como nas generalizadas<sup>52</sup>.

#### **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<sup>53</sup>.

Ensaio clínico testaram sua eficácia apenas com a dose de 2.400 mg/dia, mas, na prática, doses mais elevadas podem ser benéficas<sup>54,55</sup>. 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<sup>56,57</sup>. 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”<sup>37</sup>. 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<sup>58</sup>. 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<sup>59</sup>. 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<sup>60,61</sup>, o que a torna ideal para idosos e para pacientes com doença crônica que geralmente usam outros medicamentos<sup>34,48</sup>.

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<sup>62,63</sup>. Sedação, ataxia e ganho de peso também foram relatados. A gabapentina tem poucos efeitos cognitivos, não tendo sido observados efeitos teratogênicos durante a gestação<sup>64,65</sup>.

Revisão sistemática realizada por Marson e colaboradores<sup>66</sup>, composta por cinco ECRs e incluindo 997 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.

**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<sup>29</sup>. 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.

**Indicação:**

- Tratamento de crises focais e generalizadas em pacientes refratários ou intolerantes aos fármacos de primeira linha<sup>67</sup>.

**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<sup>53</sup>.

Revisão sistemática conduzida por Jette e colaboradores<sup>68</sup> confirmou a eficácia do topiramato como



fármaco adjuvante no tratamento das epilepsias focais refratárias. Nesse estudo, foram revisados dez ECRs, 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 ou de 400 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<sup>69</sup> 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<sup>69,70</sup>. 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<sup>71</sup>. 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 náuseas (10%). Na fase de manutenção, foram observadas cefaleia (20%), diminuição do apetite (11%) e perda de peso (11%)<sup>70-72</sup>. Arroyo e colaboradores<sup>71</sup> 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<sup>73</sup>.

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<sup>74</sup> 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<sup>24,37</sup>. O topiramato é altamente eficaz no tratamento de pacientes com síndrome de Lennox-Gastaut bem como no de pacientes com epilepsias catastróficas da infância<sup>75</sup>.

#### 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 2 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)<sup>76</sup>.

Recente ECR aberto indicou a lamotrigina como fármaco de primeira escolha para epilepsia focal, por ter tido eficácia equivalente mas ter sido mais bem tolerado do que o ácido valproico<sup>23</sup>. Porém, no mesmo estudo, a lamotrigina foi menos eficaz do que o ácido valproico nas epilepsias generalizadas e inclassificáveis<sup>24</sup>. Alguns autores sugerem uma associação de lamotrigina com ácido valproico em pacientes refratários, a fim de obter uma eficácia maior, devido às possíveis interações farmacodinâmicas favoráveis entre os dois medicamentos<sup>33</sup>. Outros estudos, ainda, demonstraram que a lamotrigina é mais bem tolerada do que a carbamazepina em idosos<sup>34,77</sup>.

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<sup>78</sup>. 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<sup>79</sup>. 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<sup>80</sup>. 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<sup>81</sup>.

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<sup>82</sup>. 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).

#### **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<sup>83</sup>.

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<sup>86</sup>. No entanto, comparada a carbamazepina, sua eficácia é inferior em pacientes com epilepsia recentemente diagnosticada<sup>85</sup>. Ela também agrava mioclônias<sup>86</sup>. Em crianças, no entanto, a vigabatrina é altamente efetiva na síndrome de West, especialmente quando associada a esclerose tuberosa<sup>87</sup>.

Numa revisão sistemática, incluindo 747 pacientes em uso adjuvante de vigabatrina para tratamento de epilepsias focais, em 11 ECRs, Hamming e colaboradores<sup>88</sup> 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<sup>89,90</sup> quanto em monoterapia<sup>24,91</sup>.

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<sup>87</sup> concluíram, numa revisão sistemática, que a vigabatrina deve ser considerada o medicamento de primeira escolha em espasmos infantis associados a 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<sup>81</sup>. Os principais efeitos adversos são irritabilidade, insônia e distúrbios psiquiátricos<sup>83</sup>. Efeitos sobre os campos visuais (retração concêntrica) foram confirmados em muitos estudos, sendo encontrados em até 40% dos pacientes tratados<sup>30</sup>. 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 eletrorretinografia e potenciais evocados visuais, uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática<sup>30</sup>.

**Indicações:**

- Monoterapia no tratamento de espasmos infantis.
- Terapia adjunta para crises focais com ou sem generalização secundária em pacientes de qualquer idade.

**Precursos do íon valproato: ácido valproico e valproato de sódio**

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<sup>92</sup>. 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.

**8.2 FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

**Carbamazepina:** comprimidos de 200 mg, xarope 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 < 6 anos: 5-10 mg/kg/dia/semana

Dose máxima:

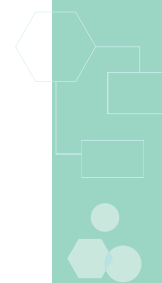
- Adultos: 1.800 mg/dia
- Crianças de 6 a 12 anos: 600-1.000 mg/dia
- Crianças < 6 anos: 35 mg/kg/dia

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 25 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: 400 mg/dia  
Intervalo de dose: 2 administrações/dia

- Crianças 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  
 Obs.: 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

### 8.3 COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS (POLITERAPIA)

Há evidências de sinergismo entre o ácido valproico e a lamotrigina quando utilizados em combinação no tratamento de crises focais e generalizadas<sup>93,94</sup>. Outras combinações possíveis carecem de evidências<sup>95-98</sup>. 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<sup>99</sup>.

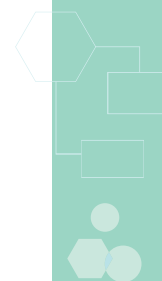
#### **Crítérios para o uso de associação medicamentosa<sup>100</sup>:**

- Controle inadequado de crises com duas monoterapias seqüenciais; ou
- Paciente de alto risco para agravamento de crises, definido por epilepsias generalizadas sintomáticas, quando em uso de anticonvulsivante de espectro estreito.

#### **Crítérios para troca de medicamento (manutenção de monoterapia):**

Assegurada adesão ou nível sérico (quando disponível) recomenda-se a troca de medicamentos nas seguintes situações:

- Intolerância a primeira monoterapia em doses adequadas; ou
- Falha no controle ou presença de exacerbação de crises.



## 8.4 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<sup>4</sup>. Estima-se que 30% sejam refratários aos fármacos atuais.

Não há 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<sup>101</sup>.

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 ECRs 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<sup>44</sup>. 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 apoiando 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. Não há 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 epilético 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<sup>102</sup>. Recomendam-se medidas da concentração sérica dos fármacos anticonvulsivantes, podendo ser úteis nas seguintes situações clínicas<sup>88</sup>: 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 dose-dependente ou janela terapêutica restrita (por exemplo, fenitoína).

### Efeitos adversos

Efeitos adversos relacionados ao uso de fármacos antiepilépticos 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 antiepilépticos, especialmente de indutores enzimáticos<sup>9</sup>. Nos homens, disfunção sexual e aumento de peso durante tratamento com fármacos antiepilépticos 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 (sistêmicos).
- Vigabatrina: defeitos no campo visual, sedação, cefaleia, tontura, ataxia, transtornos de memória e comportamentais, parestesias, ganho de peso e tremor.



## 10 REGULAÇÃO/CONTROLE E 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, Pedley TA. Introduction: what is epilepsy? In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 1-13.
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, Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel Jr J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 45-56.
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, Pinho E. [Epidemiological aspects of epilepsy in São Paulo: a prevalence study]. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1986;44(3):243-54. Portuguese.
7. Fernandes JG, Schmidt MI, Monte TL, Tozzi S, Sander JW. Prevalence of epilepsy. The Porto Alegre Study. *Epilepsia*. 1992;33(Suppl 3):132.
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. 1989;30(4):389-99.
11. Cascino GD. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsies. *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;15:22-33.
18. Koeppe M, 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;53:312-24.
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, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(7):1-13.
27. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2006 [citado 13 Mar 2010]. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign70.pdf>.
28. Dulac O, Leppik IE, Chadwick DW, Specchio LM. Starting and stopping treatment. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 1301-9.
29. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 1:45-9.
30. French J, 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. London: NICE; 2004 [citado 11 Abr 2009]. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10954/29532/29532.pdf>.
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. 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.
39. Muller M, Marson AG, Williamson PR. Oxcarbazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003615. doi: 10.1002/14651858.CD003615.
38. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002217. doi: 10.1002/14651858.CD002217.
40. Castillo S, Schmidt DB, White S. Oxcarbazepine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(3):CD002028. doi: 10.1002/14651858.CD002028.
41. Posner EB, Mohamed KK, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003032. doi: 10.1002/14651858.CD003032.



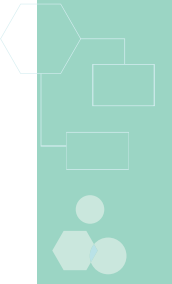
42. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-9.
43. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006;367(9516):1087-100.
44. Kwan P, Brodie 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, Fernández G. Options after the first antiepileptic drug has failed. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S9-12.
47. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD001904. doi: 10.1002/14651858.CD001904.
48. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD001031. doi: 10.1002/14651858.CD001031.
49. Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD004154. doi: 10.1002/14651858.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. doi: 10.1002/14651858.CD001769.
51. Tudur Smith C, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD001911. doi: 10.1002/14651858.CD001911.
52. DrugBank. Showing drug card for Phenytoin (DB00252). Edmonton, Canada: University of Alberta; [citado 02 Abr 2010]. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00252>.
53. Rogawski MA, Basil 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.
54. 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.
55. 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.
56. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Murray JH, Garofalo EA, Pierce MW. A double blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology*. 1998;51(5):1282-8.
57. Beydoun A. Monotherapy trials with gabapentin for partial epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S13-6.
58. 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.
59. 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.
60. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2003;2(6):347-56.
61. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*. 2003;2(8):473-81.
62. Pellock JM, Appleton R. Use of new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 6:S29-38.
63. Bourgeois B. New dosages and formulations of AEDs for use in pediatric epilepsy. *Neurology*. 2002;58 (12 Suppl 7):S2-5.
64. Loring DW, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 8:24-32.
65. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy Behav*. 2003;4(3):310-7.
66. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999;(1):CD001415. doi: 10.1002/14651858.CD001415.
67. Murphy K, Delanty N. Primary generalized epilepsies. *Curr Treat Options Neurol*. 2000;2(6):527-42.
68. Jette N, Hemming K, Hutton JL, Marson AG. Topiramate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD001417. doi: 10.1002/14651858.CD001417.
69. 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.

70. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, Gazda SK, Biton V, Ter Bruggen JP, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*. 2003;60(2):196-202.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Hancock EC, Cross HH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD003277.
76. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit*. 2007;13(1):RA1-7.
77. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L; LAM 40089 Study Group. 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.
78. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(2):157-61.
79. Sabers A, Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2163-6.
80. 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.
81. Sazgar M, Bourgeois BF. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*. 2005;33(4):227-34.
82. Ramaratnam S, Marson AG, Baker GA. Lamotrigine add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD001909. doi: 10.1002/14651858.CD001909.
83. Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E, Pellock JM, Shields WD. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia*. 2009;50(2):163-73.
84. 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.
85. Kälviäinen R, Aikiä M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekkinen PJ Sr. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol*. 1995;52(10):989-96.
86. 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.
87. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD001770.
88. Hemming K, Maguire MJ, Hutton JL, Marson AG. Vigabatrin for refractory partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD007302.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD001030. doi: 10.1002/14651858.CD001030.
93. Tudur Smith C, Marson AG, Chadwick DW, Williamson PR. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials*. 2007;8:34.



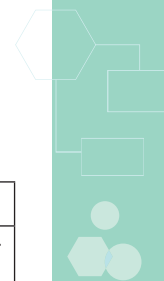


94. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res.* 1997;26(3):423-32.
95. Pisani F, Oteri G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine combination in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia.* 1999;40(8):1141-6.
96. 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.
97. 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(6):733-41.
98. 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.
99. Leach JP, Brodie MJ. Synergism with GABAergic drugs in refractory epilepsy. *Lancet.* 1994;343(8913):1650.
100. Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Lamotrigine and topiramate may be a useful combination. *Lancet.* 1998;351(9107):958-9.
101. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001;345(5):311-8.
103. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001902. doi: 10.1002/14651858.CD001902.



Quadro resumo com as indicações dos medicamentos para cada tipo de epilepsia, baseado no texto deste PCDT

	Carbamazepina	Clobazam	Etossuximida	Fenitoína
Crise focal	Monoterapia ou terapia adjuvante somente nos casos com ou sem generalização secundária			Monoterapia ou terapia adjuvante somente nos casos com ou sem generalização secundária
Crise tcg	Somente em maiores de 1 ano			X
Crise parcial		Terapia adjuvante em casos refratários		
Crise generalizada		Terapia adjuvante em casos refratários		
Terapia intermitente		X		
Rise de ausência			Somente em ptes com 3 anos ou mais	
Mioclonia negativa			Tratamento adjuvante	
Crise astática			Tratamento adjuvante	
Epilepsias mioclônicas			Tratamento adjuvante	
Prevenção e tratamento de crises epiléticas durante ou após tto cirurgico				X
Crise associada a sindr. Lennox-gastaut				
Espasmo infantil				



Fenobarbital	Gabapentina	Primidona	Topiramato	Lamotrigina	Vigabatrina	Valproato
X	Terapia adjuvante em maiores de 3 anos	Refratário ou intolerante à 1ª linha	Em monoterapia ou como adjuvante	Em monoterapia para maiores	Como adjuvante	Em monoterapia ou como adjuvante em maiores de 10 anos
				De 12 anos nos casos de refratariedade ou intolerância à		
				1ª linha ou adjuvante em maiores de 2 anos		
			Em monoterapia p/ maiores de 10 anos em casos refratário ou intolerante à 1ª linha			
		Refratário ou intolerante à 1ª linha	Adjuvante nos casos primariamente generalizado	Em monoterapia nas crises		
				Primariamente generalizadas para maiores		
				De 12 anos nos casos de refratariedade ou intolerância à 1ª linha		
			Adjuvante em maiores de 2 anos	Adjuvante em maiores de 2 anos		
					Em monoterapia	



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Clobazam, Etossuximida, Gabapentina, Primidona, Topiramato, Lamotrigina e 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 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 da clobazam - ansiedade, boca seca, coceiras, prisão de ventre, dor de cabeça, cansaço, náuseas, vômitos, perda de memória, sonolência, vermelhidão na pele;
- efeitos adversos da etossuximida - tontura, sonolência, dor de cabeça, soluços, perda de peso, náuseas, 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, náuseas, 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, náuseas, vômitos, perda de apetite, problemas nos olhos;
- efeitos adversos da topiramato - náuseas, 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, náuseas, 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, náuseas, 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;

- contraindicado 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.

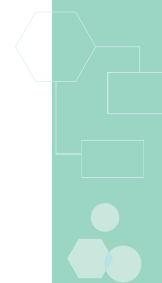
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

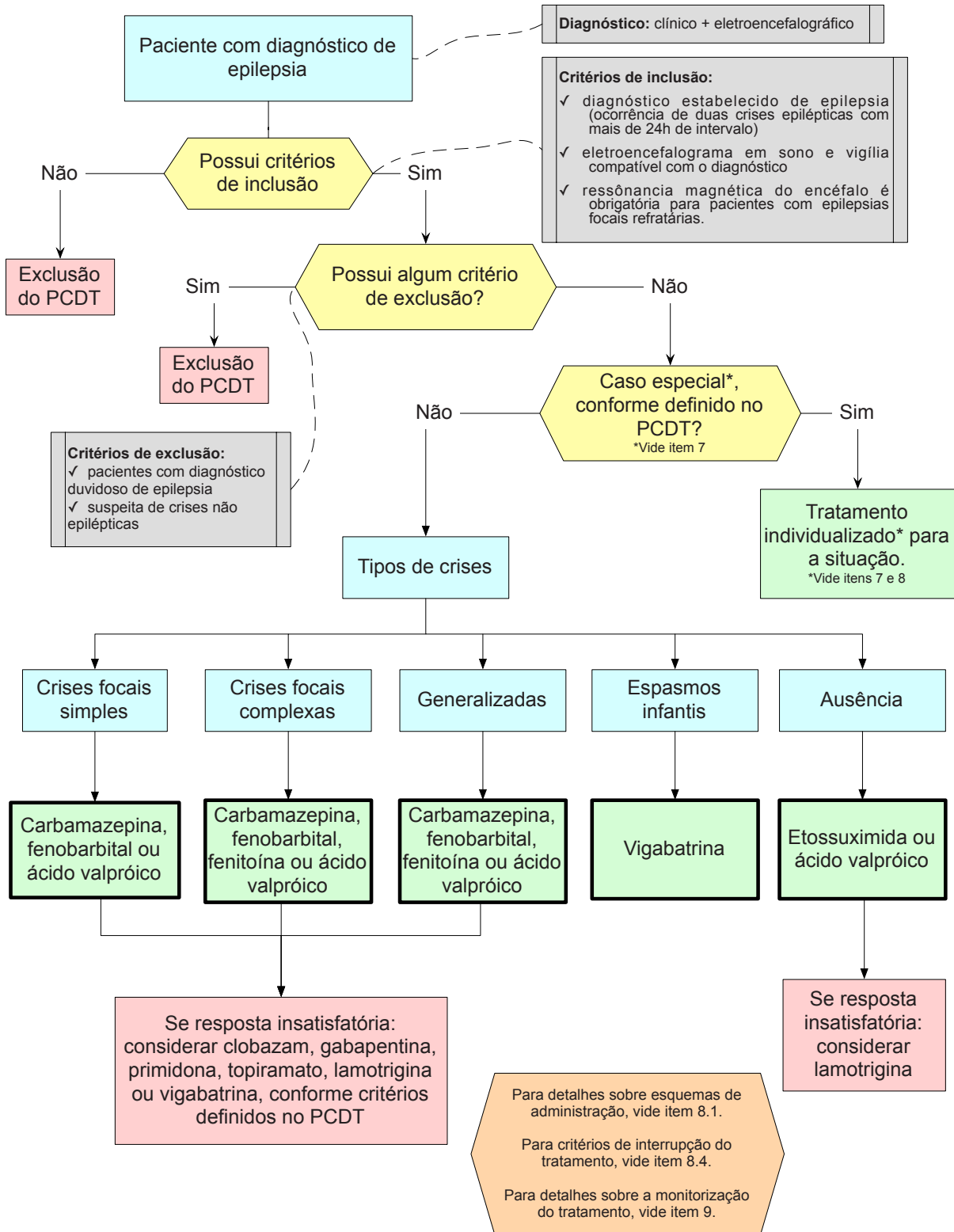
- clobazam
- etossuximida
- gabapentina
- primidona
- topiramato
- lamotrigina
- vigabatrina

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: _____			

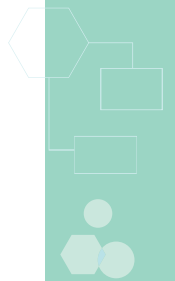
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



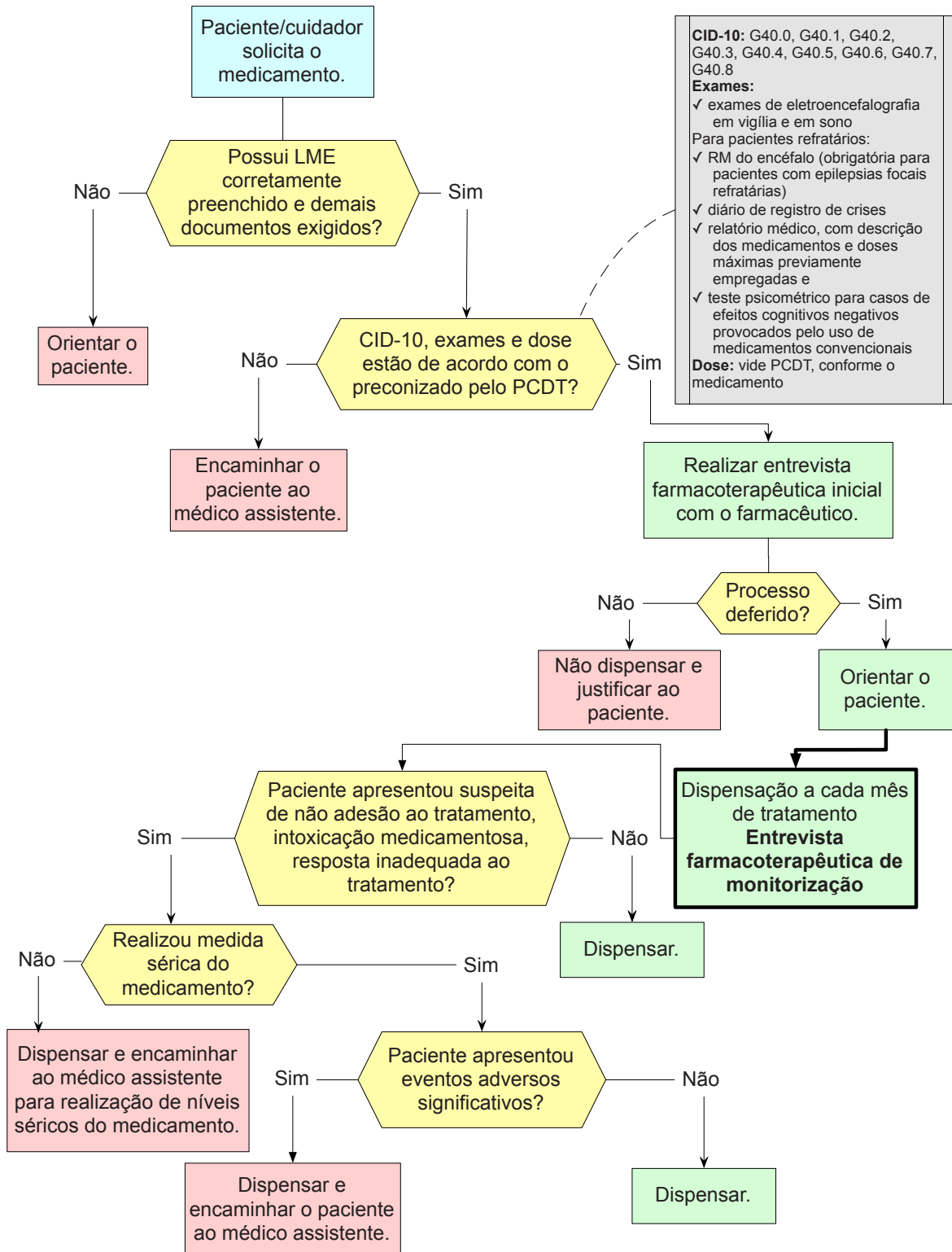
# Fluxograma de Tratamento Epilepsia







**Fluxograma de Dispensação de Clobazam, Etossuximida, Gabapentina, Primidona, Topiramato, Lamotrigina, Vigabatrina Epilepsia**



## Ficha Farmacoterapêutica Epilepsia

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

#### 2.1 Qual a classificação da 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). Deve-se tentar evitar o uso de politerapia medicamentosa anticonvulsivante.

#### 2.3 Paciente apresenta doença psiquiátrica?

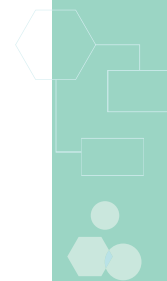
- não
- sim → Preferir medicamentos inibidores da recaptação da serotonina. Deve-se evitar tratamento com fenitoína e fenobarbital, preferir a lamotrigina.

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?

---



---

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

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

\*Contraceptivos orais podem ter sua eficácia reduzida: orientar uso de outros métodos contraceptivos.

2.8 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? Aque 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)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

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

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente



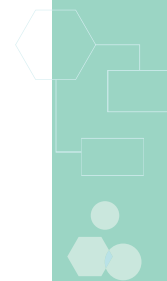
**TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS**

Data da Entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♦Condução

**Observar as reações adversas já relatadas de acordo com o medicamentos**

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

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



### TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

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

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



## Guia de Orientação ao Paciente Clobazam, Etossuximida, Gabapentina, Primidona, Topiramato, Lamotrigina e Vigabatrina

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

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

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

### 1 DOENÇA

- É uma doença neurológica que leva a convulsões, com prejuízo da qualidade de vida como um todo. Pode afetar 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

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

### 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 necessidade (pacientes com muita dificuldade de engolir ou crianças menores), pode-se abrir a cápsula ou triturar os comprimidos, misturando-se ao alimento ou um líquido.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- Tanto faz tomar o medicamento antes ou depois das refeições.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

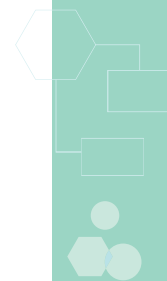
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como sonolência, sedação, tonturas, dor de cabeça, cansaço, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com seu médico ou farmacêutico.
- Maiores informações 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 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.
- Para mulheres em uso de topiramato, a ação da pílula anticoncepcional pode ficar reduzida. Procure orientação de um ginecologista para uso de outros métodos para evitar a gravidez.
- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, pois pode ocorrer tonturas, sonolência e visão borrada.



## 8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual e diário das crises
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG

## 9 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 10 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

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







# Esclerose Múltipla

Portaria SAS/MS nº 493, de 23 de setembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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.

## 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 é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes<sup>1,2</sup>.

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<sup>3,4</sup>.

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, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas 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<sup>5</sup>, 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<sup>6</sup>. 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<sup>7-9</sup>.

**Consultores:** Alessandro Finkelsztein, Márcia Lorena Fagundes Chaves, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

### 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<sup>5</sup> (Tabela 1). 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 - Estratificação de Risco na Neutropenia Febril<sup>13,16-22</sup>**

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

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 anexa.

O 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;
- EM-RR (forma surto-remissão) 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<sup>10</sup> acima de 1.500/mm<sup>3</sup> e linfócitos acima de 1.000/mm<sup>3</sup>.

## 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, 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<sup>11-14</sup> 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<sup>15</sup> demonstrou 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, como 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<sup>16-18</sup> 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<sup>19,20</sup>. 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 e dispensação 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.

O uso de imunossupressores não é a primeira opção, mas a azatioprina mostrou-se eficaz, como demonstrado em alguns ensaios clínicos e em meta-análise recente<sup>21</sup>, sendo seu uso orientado neste protocolo. O uso de mitoxantrona, que parecia promissor, atualmente vem sendo evitado, pois diversas séries de casos demonstraram baixo perfil de segurança<sup>22</sup>. O uso de corticosteroides a longo prazo não é recomendado no tratamento de EM<sup>23</sup>, tampouco a associação de medicamentos devido à falta de evidências de benefício terapêutico<sup>24</sup>.

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<sup>25</sup>. 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<sup>26-30</sup>. O natalizumabe é o medicamento indicado para casos de refratariedade ou falha terapêutica aos imunomoduladores (interferonas ou glatirâmer).

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. Se houver nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumabe.

Reação adversa grave, a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) já foi relatada quando 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.

Em suma, glatirâmer e betainterferonas, igualmente eficazes, 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<sup>21</sup>. Recomenda-se que o natalizumabe seja iniciado em casos refratários 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<sup>31-34</sup>: frasco-ampola ou seringa preenchida de 20 mg

Betainterferonas (1a ou 1b)<sup>35-38</sup>: 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<sup>10</sup>: comprimidos de 50 mg

Metilprednisolona<sup>31</sup>: frasco-ampola de 500 mg

Natalizumabe<sup>26-30</sup>: 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 INTERRUÇÃO

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 responsivas 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 clinicolaboratorial. 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.

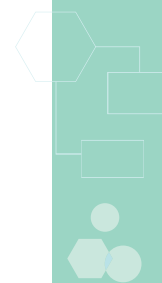
O TSH deverá ser realizado antes do início do tratamento, devido à concomitância de EM e doença da tireoide em aproximadamente 8% dos casos. Alterações da disfunção tireoideana deverão ser monitorizados anualmente<sup>40</sup>.

Em caso de efeitos adversos clínicos ou alteração laboratorial, a conduta médica deve seguir as recomendações a seguir.

### Alterações de provas hepáticas<sup>41</sup>

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<sup>42</sup>:

- hemoglobina menor de 10 g/dl;
- leucócitos abaixo de 3.000/mm<sup>3</sup>;
- neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup>;
- linfócitos abaixo de 1.000/mm<sup>3</sup>;
- plaquetas abaixo de 75.000/mm<sup>3</sup>.

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<sup>37</sup>. 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 podem 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 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. Fragoso YD, Peres M. Prevalence of multiple sclerosis in the city of Santos, São Paulo. *Rev Bras Epidemiol.* 2007;10(4):479-82.
3. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):938-52.
4. Finkelsztejn A. Esclerose Múltipla. In: Chaves ML, Finkelsztejn A, Stefani MA, editores. *Rotinas em Neurologia e Neurocirurgia.* Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 351-62.
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, Cristiano E. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD006643.
7. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, Ebers GC, Polman C, D'Amico R, et al. Interferons in relapsing remitting MS: 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 randomized study. *Lancet.* 2001;357(9268):1576-82.
12. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000;343(13):898-904.
13. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miler DH, et al. Effect of early 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 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1503-11.
15. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005278.
16. Banwell B, Reder AT, Krupp L, Tennembraum 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. Tennembraum 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 Eng 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. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD003982.
22. 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.
23. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, Galea I, Protti A, Spreafico C. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006264.
24. Havrdova E, Zivadinov R, Krasensky J, Dwyer MG, Novakova I, Dolezal O, et al. Randomized study if interferon beta 1a, low-dose azathioprine, and low dose corticosteroids in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15(8):965-76.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2009;72(9):806-12.
29. 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. *Neurology.* 1999;53(3):466-72.
30. Dalton CM, Miszkiel KA, Barke 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.
31. Bornstein MB, Miller A, Slagle S, Weitzman M, Crystal H, Drexler E, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1987;317(7):408-14.
32. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatirâmer 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.
33. 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.
34. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky J, 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.
35. Interferon beta-1b is effective in relapsing-relapsing multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1993;43(4):655-61.
36. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, 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.
37. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-relapsing MS: the OWIMS Study. The Once Weekly Interferon for MS Study Group. *Neurology.* 1999;53(4):679-86.
38. Melo A, Rodrigues B, Bar-Or A. Beta interferons in clinically isolated syndromes: a meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(1):8-10.
39. Finkelsztejn A. Tratamento do surto de esclerose múltipla em hospital-dia: estudo de custo-minimização [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
40. Durelli L, Ferrero B, Oggero A, Verdun E, Ghezi 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.
41. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, Micallef 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.
42. Moses H Jr, Brandes DW. Managing adverse effects of disease-modifying agents used for treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(9):2679-90.



## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – ESCLEROSE MÚLTIPLA

Escala de EDSS – sistemas funcionais (SF) para a escala EDSS	
<b>FUNÇÕES PIRAMIDAIAS:</b>	
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	(*)
<b>FUNÇÕES CEREBELARES:</b>	
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	(*)
<b>FUNÇÕES DO TRONCO CEREBRAL:</b>	
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	(*)
<b>FUNÇÕES SENSITIVAS:</b>	
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	(*)
<b>FUNÇÕES VESICAIS:</b>	
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	(*)
<b>FUNÇÕES INTESTINAIS:</b>	



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	(*)
<b>FUNÇÕES VISUAIS:</b>	
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	(*)
<b>FUNÇÕES MENTAIS</b>	
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	(*)
<b>OUTRAS FUNÇÕES:</b>	
Nenhuma	0
Qualquer outro achado devido à EM	1
Desconhecido	(*)

Escala de EDSS – Sistemas funcionais para a escala EDSS.

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 "Escalas em Neurologia".



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Azatioprina, Metilprednisolona, Glatirâmer, Betainterferonas e 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, metilprednisolona, glatirâmer, betainterferonas e natalizumabe**, indicados para o tratamento de **esclerose múltipla**.

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;
- 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 e metilprednisolona, 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 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 melito;
- 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.

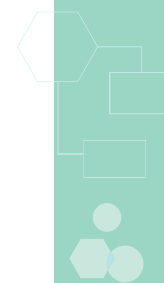
O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- azatioprina
- metilprednisolona
- betainterferona 1a
- betainterferona 1b
- glatirâmer
- natalizumabe

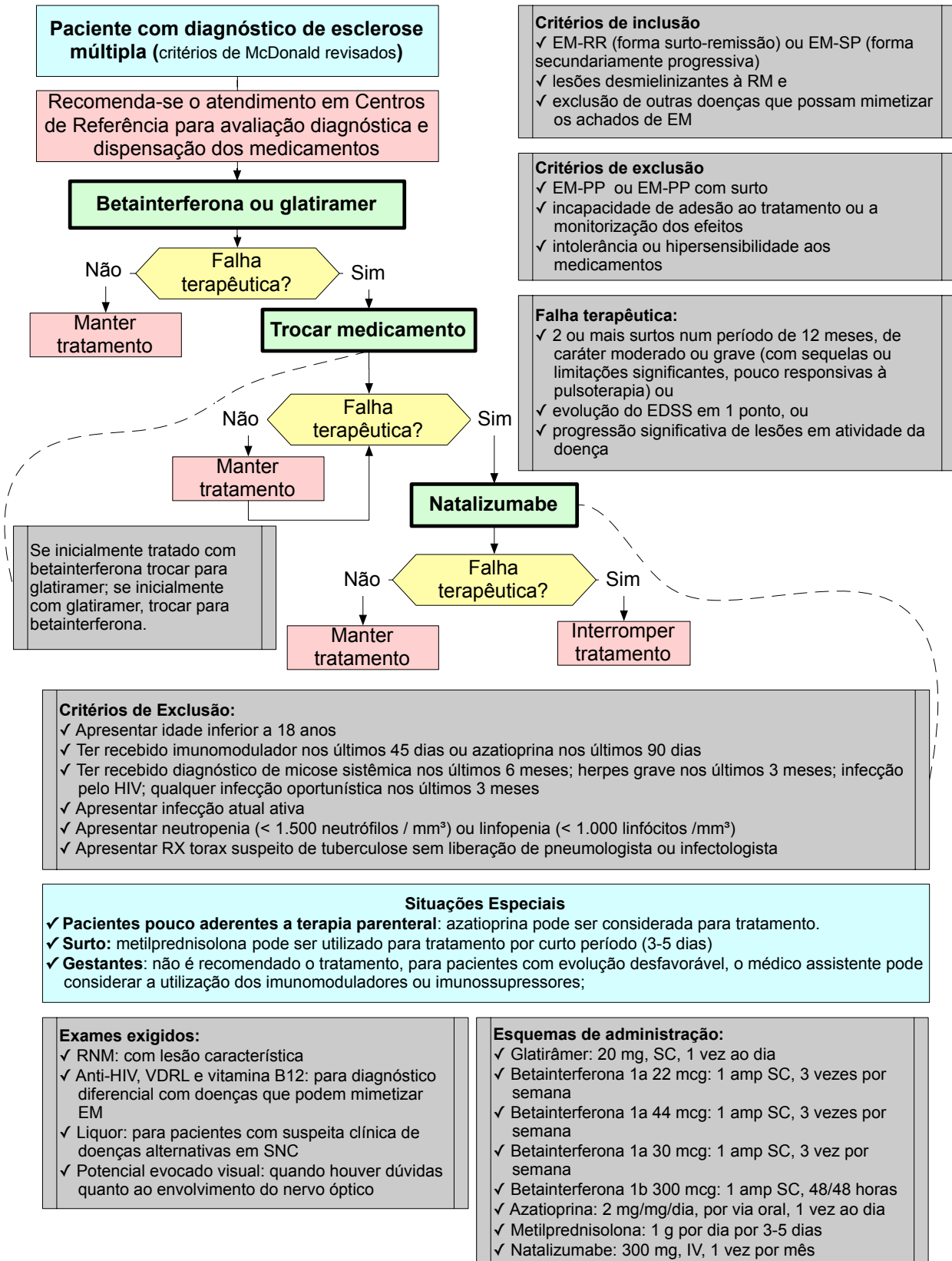
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

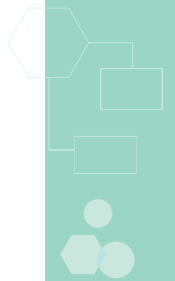
**Observação:** Este Termo é obrigatório para solicitação de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

NOTA: 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.

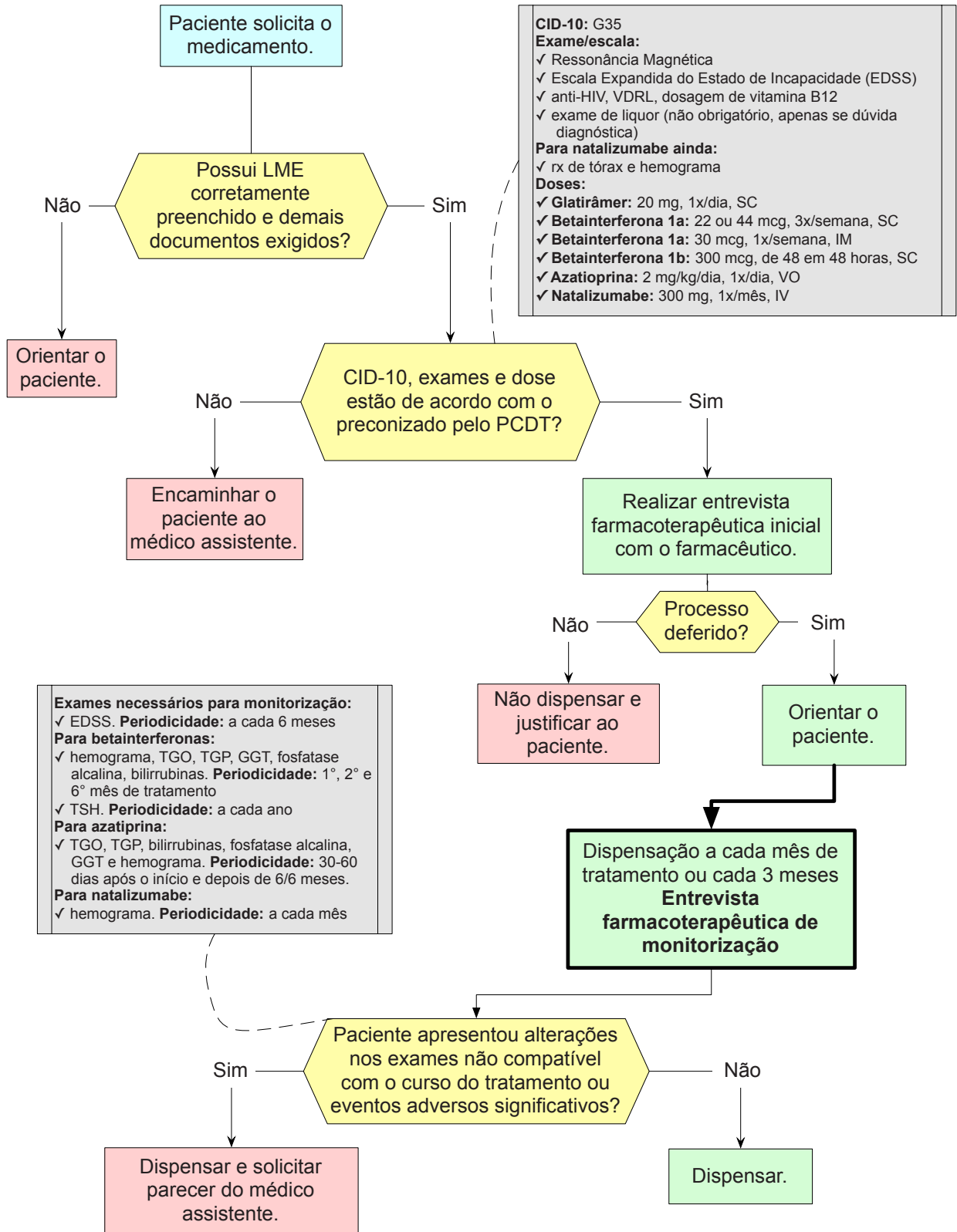


## Fluxograma de Tratamento Esclerose Múltipla





**Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Metilprednisolona, Glatirâmer, Betainterferonas e Natalizumabe Esclerose Múltipla**



## Ficha Farmacoterapêutica Esclerose Múltipla

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a forma de evolução da doença? (coletar informação no LME)

- 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
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.8 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	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/mm<sup>3</sup>; neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>; linfócitos < 1.000/mm<sup>3</sup>; plaquetas < 75.000/mm<sup>3</sup>)
- 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)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.6

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

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

**TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS**

Data da Entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣Conduta

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

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

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



**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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

## Guia de Orientação ao Paciente Azatioprina, Glatirâmer, Betainterferonas e Natalizumabe

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ESCLEROSE MÚLTIPLA**.

### 1 DOENÇA

- Esclerose múltipla ocorre quando 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 deve ser guardada protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento embalagem original.
- Glatirâmer, betainterferonas e natalizumabe: devem ser guardados na geladeira (entre 2-8°C), sem necessidade de serem congelados.

### 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-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

#### Glatirâmer e betainterferonas:

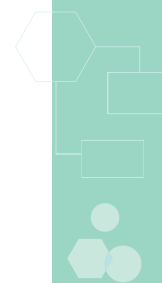
- Betainterferona deverá ser administrada por injeção subcutânea ou intramuscular.
- Glatirâmer deverá ser administrado por injeção subcutânea.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento com o seu médico ou profissional de enfermagem, bem como a forma de preparo do mesmo. Não prepare ou injete 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 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

- 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).

## 8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: EDSS a cada 6 meses.
  - E ainda de acordo com o medicamento:

Para betainterferonas: hemograma, TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina e bilirrubinas no 1º, 2º e 6º mês de tratamento. TSH a cada ano.

Para azatiprina: TGO, TGP, bilirrubinas, fosfatase alcalina, GGT e hemograma a cada 30-60 dias após o início e depois de 6 em 6 meses.

Para natalizumabe: hemograma a cada mês.

## 9 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 10 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

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

**PARA GLATIRÂMÉR, BETAINFERONAS E NATALIZUMABE:**  
LEVAR CAIXA DE ISOPOR PARA TRANSPORTAR O MEDICAMENTO DA FARMÁCIA  
ATÉ SUA CASA E GUARDÁ-LO IMEDIATAMENTE NA GELADEIRA.

# Espondilose

Portaria SAS/MS nº 494, de 23 de setembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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](http://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 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<sup>1</sup>.

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 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)<sup>1</sup>.

A doença degenerativa cervical é muito freqüente e sua prevalência aumenta com a idade<sup>2</sup>. Quase metade da população apresenta cervicalgia em algum momento da vida<sup>3</sup>. Estudo de base populacional inglesa mostrou que 25% das mulheres e 20% dos homens em atendimento primário apresentavam dor cervical recorrente<sup>4</sup>. 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<sup>5</sup>. 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<sup>3,6</sup>. Aproximadamente 70%-80% da população sofrem de alguma dor incapacitante da coluna ao longo da vida<sup>7</sup>. Dor lombar é a primeira causa de absenteísmo ao trabalho nos países industrializados, ficando atrás apenas do resfriado comum<sup>7,8</sup>.

A espondilose pode levar a protrusão discal ou perda da altura do disco, sobrecarregando outros

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

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

elementos da coluna e causando radiculopatia ou mielopatia<sup>9</sup>. 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<sup>1</sup>.

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

- M 47.1 Outras espondiloses com mielopatia;
- M 47.2 Outras espondiloses com radiculopatia; ou
- M 47.8 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)<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>.

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<sup>1</sup>. 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<sup>3</sup>.

#### **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<sup>10</sup>.

### **5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com quadro clínico doloroso cervical 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<sup>11</sup>, sendo paracetamol o fármaco de escolha. 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 esteroídes (AINEs) pode ser adicionada ao esquema analgésico. Os AINEs são medicamentos efetivos no controle dos sintomas dolorosos e têm papel agonista no controle da dor quando ministrados em associação com paracetamol<sup>11</sup>. Entretanto, os AINEs 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<sup>12,13</sup>.

Inexistem evidências que suportam o uso de sulfassalazina para espondilose. A utilização de relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, opiáceos e medidas não medicamentosas - como orientação postural, exercícios, alongamentos e aplicação de calor local - 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<sup>9,14</sup>.

**8 MONITORIZAÇÃO**

Os portadores de espondilose cervical e lombar devem ser avaliados periodicamente de acordo com a intensidade dos sintomas. Naqueles que se encontram em uso de AINEs, 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 AINEs, dosagens de creatinina e ureia séricas deverão ser solicitadas.

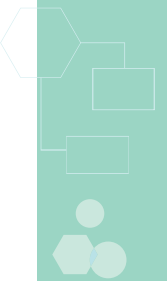
**9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

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

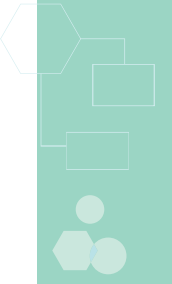
Cirurgia permanece como tratamento de escolha para os casos de espondilose que apresentam acometimento mielorrádicular ou que não respondem ao tratamento clínico, devendo ser realizada em hospitais habilitados em alta complexidade em Ortopedia ou Neurocirurgia<sup>9,11,12</sup>.

**10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

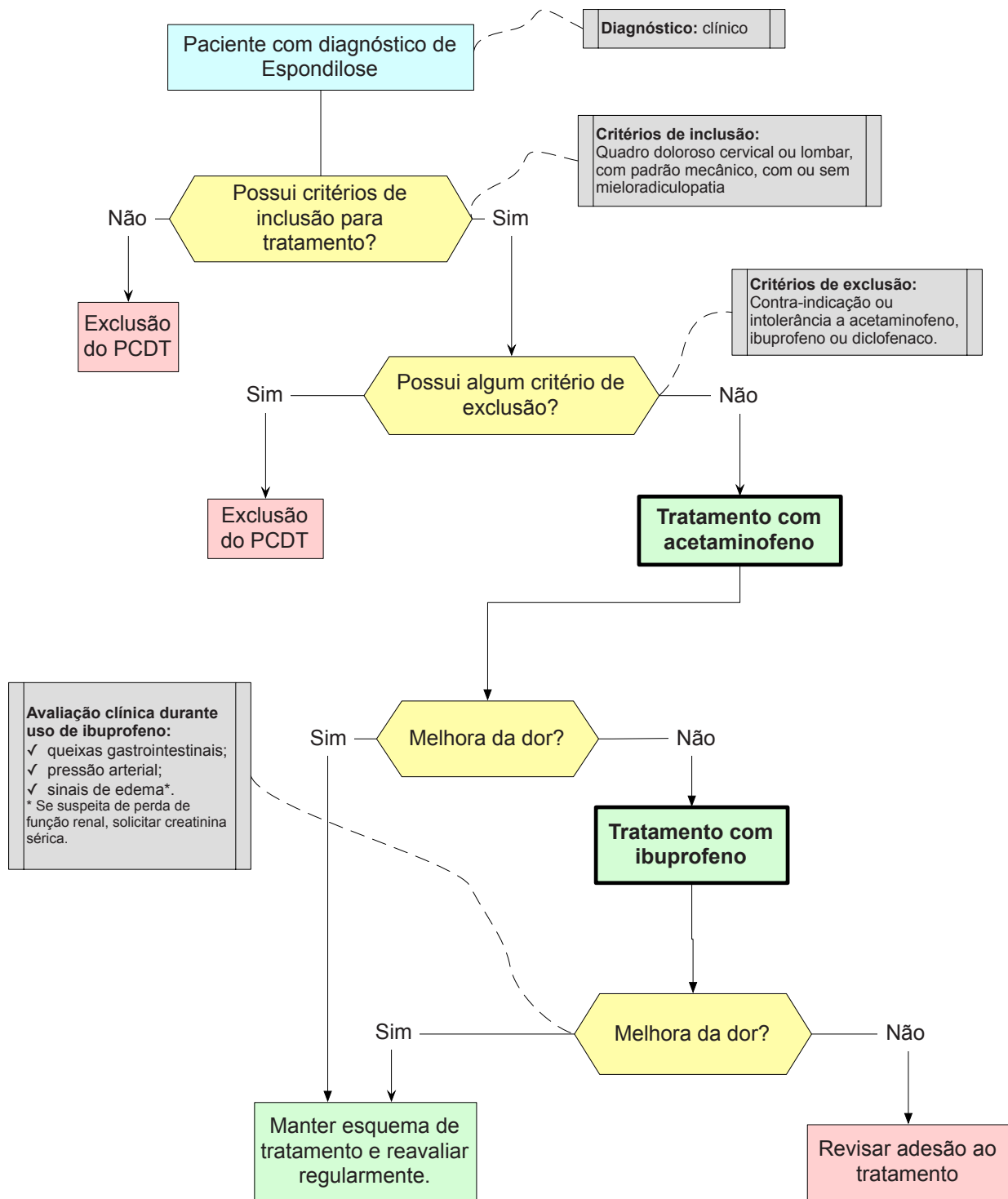
1. Robinson J, Kothari DO. Clinical features and diagnoses of cervical radiculopathy. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [citado 29 Out 2010]. Disponível em: [http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~IYYVdFZKvaOUb\\_](http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~IYYVdFZKvaOUb_).
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, et al. Treatment of neck pain: noninvasive interventions: results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4 Suppl):S123-52.
7. Delgado-López PD, Rodríguez-Salazar A, Castilla-Diez JM, Martín-Velasco V, Fernández-Arconada O. 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. *Neurocirugía*. 2005;16(2):142-57.
8. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Dalla Volta G, 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.



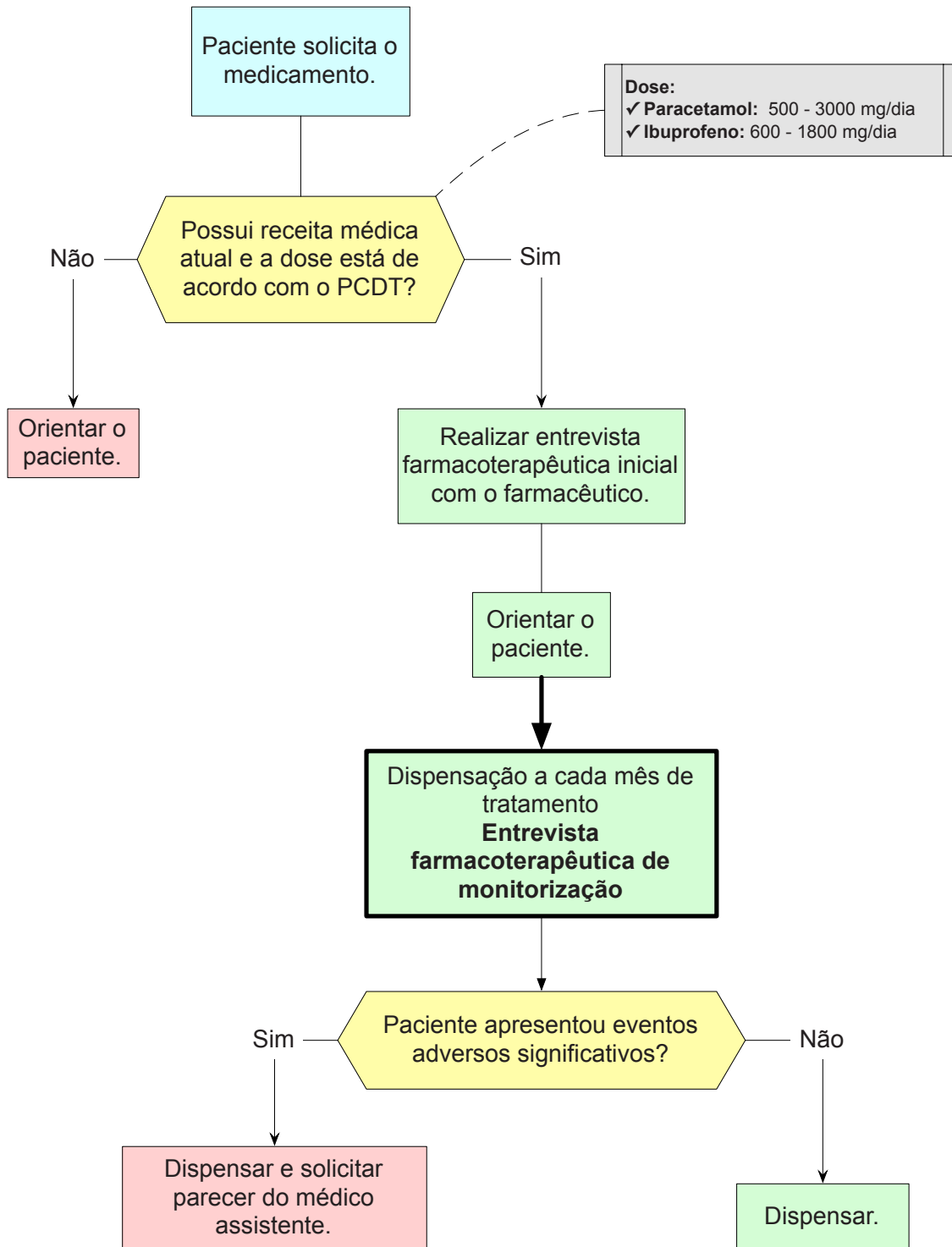
9. Levin K. Lumbar spinal stenosis: Pathophysiology, clinical features and diagnosis. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [citado 29 Out 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~z7Rwl/Pemt/43R>.
10. Gore DR, Sepic SB, Gardner GM. Roentgenographic findings of the cervical spine in asymptomatic people. *Spine (Phila Pa)*. 1986;11(6):521-4.
11. Robinson J, Khotari MJ. Treatment of cervical radiculopathy. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [citado 29 Out 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ZSb00IAIwjyWVq5>.
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, Pandhi P. Pattern of prescription of non-steroidal antiinflammatory drugs in orthopaedic outpatient clinic of a North Indian tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol*. 2005;37(6):404-5.
14. Ghosh P, Taylor TK, Meachin AD. A double blind crossover trial of indomethacin, flurbiprofen and placebo in the management of lumbar spondylosis. *Curr Ther Res*. 1981;30(3):318-326.



## Fluxograma de Tratamento Espondilose



## Fluxograma de Dispensação de Paracetamol e Ibuprofeno Espondilose



## Ficha Farmacoterapêutica Espondilose

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade de diagnóstico? \_\_\_\_\_

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? \_\_\_\_\_

2.3 Quais os medicamentos já utilizados para a espondilose?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

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

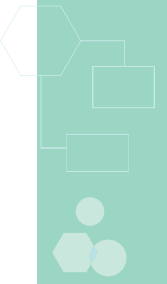
não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.2

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

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

**TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS**

Data da Entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣ Conduta

**Principais reações adversas já relatadas**

**Paracetamol e Ibuprofeno:** náusea, dor no estômago, tontura, alergias na pele, dor de cabeça, icterícia

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

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



**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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



## Guia de Orientação ao Paciente Paracetamol e Ibuprofeno

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

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

### 1 DOENÇA

- Espondilose provoca dores na coluna e pode aparecer em pessoas mais idosas.

### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora a dor, facilitando a realização das atividades diárias.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos (sem mastigar) com ajuda de um líquido. A solução oral deve ser agitada antes de ser usada.
- Tome exatamente a dose prescrita pelo médico, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- 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, amarelo.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.

### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

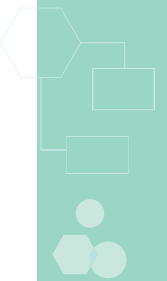
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

### 7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

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

### 8 EM CASO DE DÚVIDA

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



**9 OUTRAS INFORMAÇÕES**

---

---

---

---

---

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

# Fenilcetonúria

Portaria SAS/MS nº 712, de 17 de dezembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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, metanálise, 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, metanálise 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](http://www.uptodateonline.com). Outros artigos não indexados também foram incluídos na elaboração deste 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<sup>1-7</sup>.

É uma doença metabólica rara, com prevalência global média estimada de 1:10.000 recém-nascidos<sup>8</sup>. 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)<sup>9,10</sup>.

Em 2001, Carvalho<sup>11</sup>, em levantamento feito no Brasil por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), 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<sup>12</sup>. Desde a descoberta deste transtorno metabólico, houve enorme progresso em relação a seu diagnóstico precoce, tratamento e seguimento<sup>13,14</sup>.

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<sup>1-7</sup>. O retardo mental é irreversível se não diagnosticado e tratado em idade precoce<sup>7</sup>.

FNC é o mais frequente erro inato do metabolismo dos aminoácidos<sup>15</sup>. O alto nível sanguíneo leva à excreção urinária aumentada de FAL e de seus metabólitos, as fenilcetonas<sup>16</sup> - fenilacetato e fenilactato<sup>1</sup>. 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

**Consultores:** Beatriz Antunes de Mattos, Ida Vanessa Doederlein Schwartz, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

seu metabolismo são responsáveis por aproximadamente 2% dos casos de hiperfenilalaninemia (HFA), definida pelo valor sanguíneo de FAL > 2 mg/dl<sup>1,4</sup>.

Os indivíduos com deficiência de FAH apresentam níveis plasmáticos de FAL persistentemente > 2 mg/dl (120 mmol/l) sem tratamento<sup>9</sup>.

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<sup>1,7,10,16-18</sup>. Entretanto, apenas os graus de HFA mais elevados são prejudiciais para o desenvolvimento cognitivo<sup>19</sup>.

Muitas vezes, níveis < 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 > 10 mg/dl e os pacientes têm desenvolvimento psicomotor normal<sup>2</sup>.

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<sup>3,16</sup>. O excesso de FAL interferiria no crescimento cerebral, no processo de mielinização, na síntese dos neurotransmissores e no desenvolvimento sináptico e dendrítico<sup>1,3</sup>. 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<sup>3</sup>.

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<sup>16</sup>.

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<sup>1,20</sup>. 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<sup>1,3,12,20</sup>.

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<sup>1</sup>. A HFA não tratada resulta em progressivo retardo mental, com QI < 50. A piora está relacionada aos níveis sanguíneos de FAL<sup>6</sup>.

Com o passar do tempo, a criança pode apresentar problemas de postura para sentar, anormalidade da marcha, hiperatividade e distúrbios comportamentais<sup>1</sup>. A fala e o desenvolvimento intelectual vão se tornando bastante afetados<sup>3</sup>. Pode haver também comprometimento emocional, como depressão, e complicações neurológicas, como tremores, espasticidade, ataxia e epilepsia que iniciam na infância e progredem na adolescência<sup>6</sup>.

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<sup>3,7</sup>.

O acompanhamento de meninas com FNC ou com HFA não FNC9 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<sup>1,2</sup>.

O rastreamento no Brasil é realizado pelo “teste do pezinho”, cuja necessidade consta no Estatuto da Criança e do Adolescente regulamentado pela portaria que estabeleceu o Programa Nacional de Triagem Neonatal para diagnóstico precoce de fenilcetonúria.

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

- E 70.0 Fenilcetonúria clássica
- E 70.1 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<sup>2,21</sup>. É imperativo acompanhar o desenvolvimento cognitivo e social das crianças e dos adultos afetados<sup>2</sup>. Mesmo com o controle dietético precoce, ocorrem *deficits* de processamento da informação, de execução e de abstração em qualquer idade<sup>15</sup>.

### 4.2 LABORATORIAL

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<sup>16</sup>. 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<sup>9</sup>.

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<sup>1</sup>. Resultado positivo de rastreamento para HFA ocorre quando os níveis de FAL estão acima do ponto de corte, ou seja, > 2 mg/dl (120 mmol/l) e devem ser confirmados por uma segunda análise dos aminoácidos FAL e tirosina (quantitativa). Nos casos confirmados, geralmente a razão FAL/tirosina é <sup>3</sup> 3. Nos pacientes com FNC, a tirosina está diminuída, e a análise da urina mostra excreção aumentada de fenilpiruvato, fenilactato e fenilacetato<sup>3</sup>.

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<sup>3,16,22</sup>. Excluir a deficiência de BH4 é importante para o processo diagnóstico<sup>16</sup>. 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 é feito pela dosagem de biopterina ou neopterinina no sangue, na urina ou no líquor<sup>1</sup>.

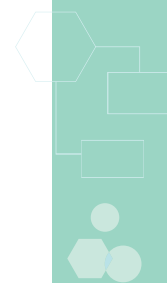
Inexiste consenso internacional quanto ao ponto de corte para o tratamento, variando entre 6,7 mg/dl (400 mmol/l) no Reino Unido, 10 mg/dl (600 mmol/l) na Alemanha e França e 6 a 10 mg/dl (360 a 600 mmol/l) nos EUA<sup>3</sup>.

Crianças com níveis > 10 mg/dl (600 mmol/l) devem começar com dieta logo que possível, idealmente com 7 a 10 dias de vida<sup>16,22</sup>. Níveis entre 8 e 10 mg/dl (480 - 600 mmol/l) persistentes (pelo menos em 3 dosagens consecutivas, semanais, em dieta normal) também indicam tratamento<sup>16</sup>.

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<sup>1,7,16</sup>.

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes com níveis de FAL  $\geq$  10mg/dl (600  $\mu$ mol/l) em dieta normal<sup>1,16</sup> 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)<sup>10</sup>.



## 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. O diagnóstico diferencial é realizado pela dosagem de biopterina ou neopterinina no sangue, na urina ou no líquido)<sup>1</sup>.

## 7 CASOS ESPECIAIS

### Gestação

Meninas portadoras de FNC e de HFA não FNC<sup>9</sup> 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<sup>1,2,12,23</sup>.

A exposição intraútero ao excesso de FAL, potente agente teratogênico<sup>9</sup>, no início da vida fetal gera efeitos graves. A concentração de FAL é maior no feto do que no plasma materno<sup>1</sup>, 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<sup>1,2</sup>. 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<sup>2</sup>.

O controle metabólico é atingido com níveis de FAL < 6 mg/dl antes da concepção e durante toda a gestação<sup>2</sup>. As normas britânicas e alemãs recomendam manter estes níveis entre 1 e 4 mg/dl (60-240 mmol/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 mmol/l)<sup>16</sup>.

## 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, aconselhamento genético<sup>9</sup>. 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<sup>22</sup>.

## 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<sup>24</sup>.

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<sup>1,3,5,16,24</sup>.

Estudos randomizados controlados são necessários, mas a tendência atual é recomendar tratamento dietético para toda a vida<sup>1,6,12,16,20,24-26</sup>. O conceito de que, devido à maturidade cerebral, o QI estabilizaria após os 10 anos de idade<sup>27</sup> não foi confirmado em recente metanálise que mostrou associação inversa entre os níveis de FAL e QI. Nesta metanálise, 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 susceptível à neurotoxicidade da FAL<sup>10</sup>.

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<sup>1,5,8,28,29</sup>, 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<sup>2,13,22,28,30,31</sup>.



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 da Resolução RDC nº 269, de 22/11/2005, 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<sup>1,16,22,28,30,32,33</sup>. O tratamento dietético restritivo é bem sucedido, requerendo adesão contínua dos pacientes e de suas famílias<sup>22-24</sup>. 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<sup>22,34,35</sup>.

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<sup>36</sup>. A ingestão de fórmula deve ser dividida em 3 porções junto às refeições principais<sup>37</sup>.

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<sup>38</sup>. 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<sup>13,39</sup>. 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<sup>40</sup>.

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<sup>21</sup>.

Segue um Guia Dietético para FNC.

### Alimentos<sup>1</sup>

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 <sup>9</sup>



MacDonald e colaboradores<sup>41</sup> demonstraram que o uso livre de frutas e vegetais contendo 51 a 100mg/100g de FAL não descompensa crianças portadoras de FNC e aumenta a tolerabilidade da dieta. São permitidos livremente bananas, 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<sup>20,21</sup>.

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<sup>20</sup>. 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<sup>42</sup>.

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<sup>43</sup>. No entanto, a restrição dietética, que é o grande problema da adesão, continua.

### 9.1 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

As quantidades de aminoácidos, proteínas e FAL recomendadas estão detalhadas nas tabelas abaixo.

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<sup>44</sup>.

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<sup>9</sup>.

**Tabela 1 - Recomendações Diárias de Ingestão de Aminoácidos e Proteína Totais para Lactentes, Crianças e Adultos Portadores de 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
> 14	0,8	1

Adaptado de MacDonald e colaboradores 2006<sup>31</sup>; Acosta e colaboradores 2003<sup>36</sup>; Cockburn e colaboradores 1993<sup>45</sup>

**Tabela 2 - 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<sup>36</sup>



## 9.2 TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento dietético restritivo em alimentos que contenham FAL deve ser mantido por toda a vida<sup>1,2,6,12,16,22,25,26</sup>. 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<sup>22</sup>.

## 9.3 BENEFÍCIOS ESPERADOS

FNC é uma das poucas doenças genéticas em que o retardo mental pode ser prevenido com diagnóstico e tratamento precoces<sup>21</sup>. 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<sup>22,31</sup>. São pessoas que passam a conviver em sociedade sem desvios comportamentais, vislumbrando o pleno exercício de sua cidadania, como indivíduos inclusos e produtivos<sup>22,46</sup>.

## 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<sup>47</sup>:

- 0 a 12 anos - manter entre 2 a 6 mg/dl ou 120 a 360 mmol/l;
- > 12 anos - manter entre 2 e 15 mg/dl ou 120 a 900 mmol/l.

Níveis mais baixos - entre 2 a 10 mg/dl ou 120 a 600 mmol/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<sup>8,16</sup>.

Neste protocolo, a recomendação para os níveis-alvo de FAL estão contidos na Tabela 3<sup>48</sup>.

**Tabela 3 - Níveis-Alvo de FAL Preconizados**

Idade	FAL alvo ( $\mu\text{mol/l}$ )	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)<sup>48</sup>

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. O raio X 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<sup>9,22,25</sup>.

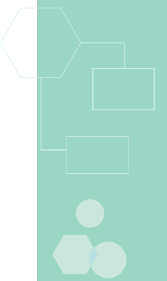
Nesta rotina de cuidados, monitorar o crescimento e o desenvolvimento nutricional, intelectual e neuropsicológico é mandatório.



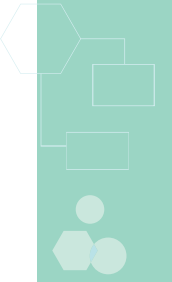
**11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bodamer O A. Overview of Phenylketonuria. UpToDate. Version 18.1. Jan 2010
2. Gambol P J. Maternal Phenylketonuria Syndrome and Case Management Implications. *Journal of Pediatric Nursing*. 2007;22:129-138.
3. Burgard P, Luo X, Hoffmann GF. Phenylketonuria. In *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. Kyriakie Sarafoglou. McGrawHill.2009.
4. Brosco J P, Sanders L M, Seider M I, Dunn A C. Adverse Medical Outcomes of Early Newborn Screening Programs for Phenylketonuria. *Pediatrics* 2008; 122; 192-197.
5. Burton B K, Grange D K, Milanowski A, Vockley G, Feillet F, Crombez E A, Abadie V, Harding C O, Cederbaum S, Dobbelaere D, Smith A, Dorenbaum A. 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; 30:700-707.
6. Kalkanoglu H S, Kirsten K A, Sertkaya D, Møller L B, Romstad A, Mikkelsen I, Guldborg P, Lou H C & Guttler F. Behavioural effects of phenylalanine-free amino acid tablet supplementation in intellectually disabled adults with untreated phenylketonuria. *Acta Pædiatrica* 2005; 94: 1218-1222.
7. Vallian S, Barahimi E, Moeini H. Phenylketonuria in Iranian population: a study in institutions for mentally retarded in Isfahan. *Mutation Research* 2003 May, 15; 526: 45-52.
8. Albrecht A, Garbade SF, Burgard P. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 2009;33:414-421.
9. Mitchell JJ, Scriver CR. Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. *GeneReviews*.NCBI Bookshelf. Last Update: May 4, 2010.
10. Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, Levy H. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2007;92:63-70.
11. Carvalho T M. Resultados do Levantamento Epidemiológico da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal (SBTN). *Rev Med Minas Gerais*. 2003; 13 (1 Supl 2):S109-35.
12. Monteiro L T B, Cândido L M B. Fenilcetonúria no Brasil: evolução e casos - Phenylketonuria in Brazil: evolution and cases. *Rev. Nutr*. 2006, May/June; 19.
13. Campistol Plana J, Alvarez Dominguez L, Riverola de Veciana AT, Castillo Rivera P, Giner Soria P. Hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria. Interés del diagnóstico precoz y seguimiento de la enfermedad en un centro de referencia. *An. Esp. Pediatr*. 1991; 34; 1:51-56.
14. Güttler F. Phenylketonuria: 50 Years since Følling's Discovery and still Expanding our Clinical and Biochemical Knowledge. *Acta Pædiatr Scand* 1984; 73:705-716.
15. Peng S S-F, Tseng W-Y I, Chien Y-H, Hwu W-L, Liu H-M. Diffusion Tensor Images in Children with Early-Treated, Chronic, Malignant Phenylketonuria: Correlation with Intelligence Assessment. *Am J Neuroradiol*. 2004 Oct; 25 (9): 1569-74.
16. Schuett V. U.S. FNC Screening and Treatment Guidelines. Last update Jan/2003. National FNC News: [www.FNCnews.org](http://www.FNCnews.org)
17. Kayaalp E, Treacy E, Waters PJ, Byck S, Nowacki P, Scriver CR. Human phenylalanine hydroxylase mutations and hyperphenylalaninemia phenotypes: a metanalyses of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet*. 1997; 61: 1309-17 [PubMed]
18. Guldborg P, Rey F, Zschocke J, Romano V, François B, Michiels L, Ullrich K, Hoffmann GF, Burgard P, Schmidt H, Meli C, Riva E, Dianzani I, Ponzzone A, Rey J, Güttler F. 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; 63:71-9 [PubMed]
19. Scriver,C., & Kaufmann, S. (2001). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine hydroxylase deficiency. In C., Scriver, A., Sly, W., Sly, & D., Valle (Eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease* (pp.1667-1707). New York: McGraw-Hill.
20. Mira N V M, Marquez U M L. Importância do diagnóstico e tratamento da fenilcetonúria - Diagnoses and treatment of phenilketonuria. *Revista de Saúde Pública*. 2000, Feb; 34.

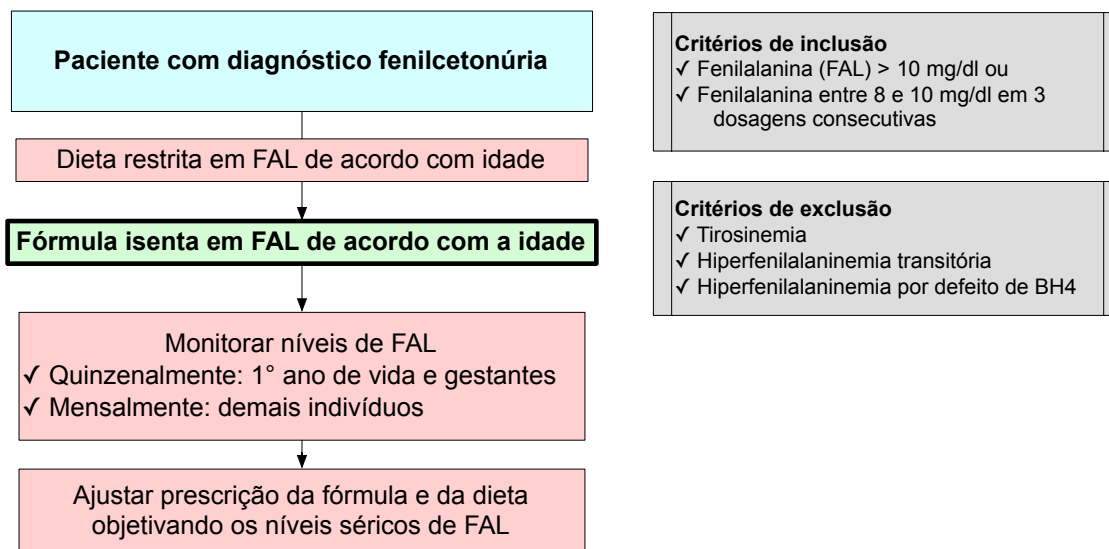
21. Santos LL, Magalhães MC, Januário JN, Aguiar JB, Carvalho MRS. The time has come: a new scene for FNC treatment. *Genetics and Molecular Research*. 2006;5(1):33-44.
22. Osmo, H G, Silva, I W, Feferbaum R. Fenilcetonúria: da restrição dietética à inclusão socioeconômica. *Phenylketonuria: from the dietary restriction to social-economic inclusion. Rev Bras Nutr Clin* 2008; 23(2):104-10.
23. Yu JS. Phenylketonuria: a review. *Postgraduate Medical Journal*. 1970; 46:430-446.
24. Poustie VJ, Wildgoose J. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD001304.DOI:10.1002/14651858.CD001304.pub2
25. Van Spronsen F J, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: The need for a new guideline. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31: 673-679.
26. Scriver C R. The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutation*. 2007; 28 (9): 831-845.
27. Burgard P. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr*. 2000; 159 [Suppl2]:S74-S79.
28. Yi SHL, Singh RH. Protein substitute for children and adults with phenylketonuria. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2010, In: The Cochrane Library, Issue 4, Art.No.CD004731. DOI: 10.1002/14651858.CD004731.pub4
29. Lindner M, Gramer G, Garbade S F, 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; 32:514-522.
30. Management of FNC. A consensus document for the diagnosis and management of children, adolescents and adults with phenylketonuria. NSFNC - The National Society for Phenylketonuria (United Kingdom), 2004.
31. MacDonald A, Asplin D. Phenylketonuria: practical dietary management. *J Fam Health Care* 2006; 16(3):83-5.
32. 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.
33. Kanufre V, Starling ALP, Leão E, Aguiar MJB, Santos JS, Soares RDL, Silveira AM. Breastfeeding in the treatment of children with phenylketonuria. *Jornal de Pediatria*. 2007; 83(5):447-452.
34. Feillet F, Clarke L, Meli C, Lipson M, Morris A A, Harmatz P, Mould D R, Green B, Dorebaum A, Giovannini M, Foehr E. Pharmacokinetics of Sapropterin in Patients with Phenylketonuria. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47 (12):817-25.
35. Koch R, Burton B, Hoganson G, Peterson R, Rhead W, Rouse B, Scott R, Wolff J, Stern AM, Guttler F, Nelson M, De La Cruz F, Coldwell J, Erbe R, Geraghty MT, Shear C, Thomas J and Azen C. Phenylketonuria in adulthood: A collaborative study. *J Inherit. Metab. Dis*. 2005; 25:333-346.
36. Acosta P B, Yannicelli S, Singh E, et al. Nutrient intakes and physical growth of children with phenylketonuria undergoing nutrition therapy. *J Am Diet Assoc*. 2003; 103:1167-1173.
37. 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: 694-699.
38. Lee PJ, Amos A, Robertson, et al. Adults with late diagnosed FNC and severe challenging behavior: a randomised placebo-controlled trial of a phenylalanine-restricted diet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 631-635.
39. Murphy GH, Johnson SM, Amos A, Weetch E, Hoskin R, Fitzgerald B, Lilburn M, Robertson L and Lee P. Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *The British Journal of Psychiatry* 2008; 193, 501-502.
40. Dion E, Prévost MJ, Carrière S, Babin C and Goisneau J. Phenylalanine restricted diet treatment of the aggressive behaviours of a person with mental retardation. *The British Journal of Development Disabilities*. 2001; 47(92):21-29
41. 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;26:327-338.



42. MacDonald A, Lilburn M, Davies P, Evans S, Daly A, Hall SK, Hendriksz C, Chakrapani A, Lee P. "Ready to drink" protein substitute is easier for people with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29:526-531.
43. Rohr FJ, Munier AW, Levy HL. Acceptability of a new modular protein substitute for the dietary treatment of phenylketonuria. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2001; 24:623-630.
44. 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; 26:319-326.
45. Cockburn F, Barwell B, Brenton D. Recommendations on the dietary management of phenylketonuria. Report of Medical Research Council Working Party on Phenylketonuria. *Arch Dis Child* 1993;68(3):426-7
46. 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. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2008;21:474-485.
47. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: screening and management. October 16-18, 2000. *Pediatrics* 2001; 108:972.
48. Blau N, Blaskovics M. Hyperphenylalaninemia. In: Blau N, Duran M, Blaskovics M, eds. *Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases*. London: Chapman & Hall, 1996: 65-78.



## Fluxograma de Tratamento Fenilcetonúria



Recomendações diárias de ingestão de aminoácidos e proteína totais para lactentes, crianças e adultos portadores de 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

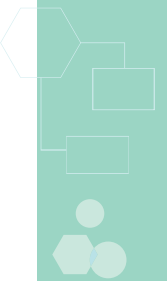
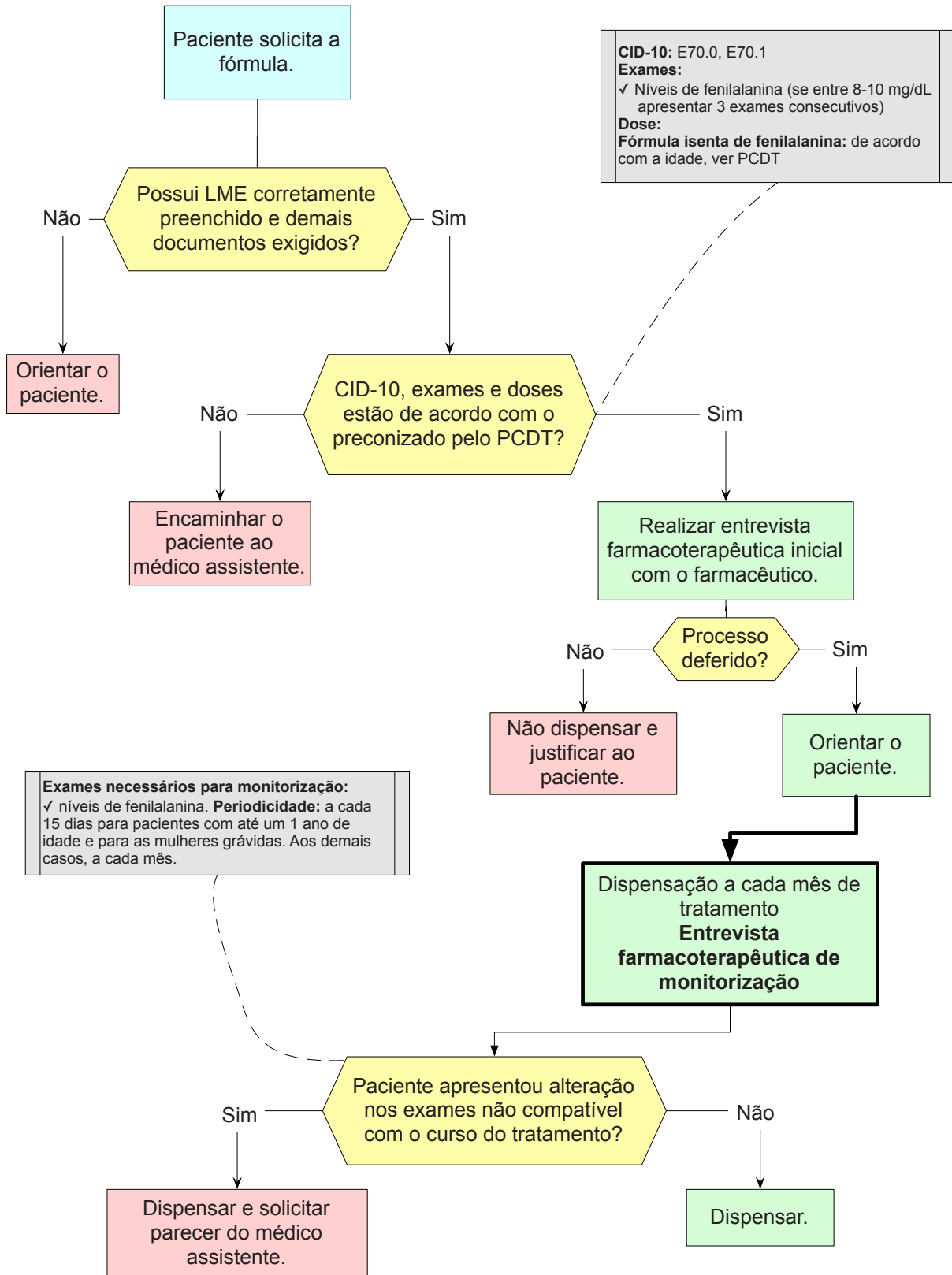
Recomendações de FAL que podem ser utilizadas como orientação inicial

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

Níveis alvo de FAL preconizados neste Protocolo

Idade	FAL alvo (mi mol/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

## Fluxograma de Dispensação de Fórmula de Aminoácidos Isenta de Fenilalanina Fenilcetonúria



## Ficha Farmacoterapêutica Fenilcetonúria

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 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
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.6 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	5º mês	6º mês
Data prevista*							
Data							
Idade							
Peso							
Dosagem de FAL							



	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º 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 Apresentou alguma doença no decorrer do tratamento?  não  sim → Quais?

Data da entrevista	Doença/manifestações	Data de diagnóstico

3.2 Começou a fazer uso de algum medicamento?  não  sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

3.3 Quantas vezes por dia está usando a fórmula? (reforçar importância da utilização da fórmula fracionada durante o dia)

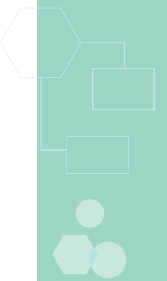
---



---



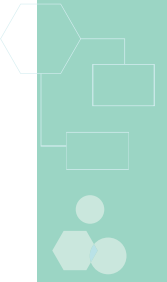
---



**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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



## Guia de Orientação ao Paciente Fórmula de Aminoácidos Isenta de Fenilalanina

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

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

### 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 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-a na embalagem original, bem fechada.

### 4 ADMINISTRAÇÃO DA FÓRMULA

- Somente prepare a quantidade 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 a 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 PARA SEGUIR RECEBENDO A FÓRMULA

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: níveis de fenilalanina a cada mês até 1 ano de idade e, após, a cada 3 meses.

**8 EM CASO DE DÚVIDA**

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

**9 OUTRAS INFORMAÇÕES**

---

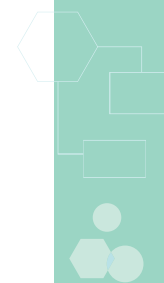
---

---

---

---

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





# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

# Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria

Portaria SAS/MS nº 713, de 17 de dezembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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 metanálise 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](http://www.uptodateonline.com), também foi consultado.

## 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.

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<sup>1</sup>.

Inexiste consenso sobre o regime ideal de imunossupressão<sup>2</sup>. 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<sup>3-5</sup>.

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<sup>5</sup>. Na análise multivariada dos fatores que influenciaram os episódios de rejeição, a imunossupressão adotada após o 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%<sup>5</sup>.

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 e processados pelas células que os apresentam os antígenos aos receptores das células T.<sup>6-8</sup>

**Consultores:** Themis Reverbel da Silveira, Carlos Oscar Kieling, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

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 imunossuppressores é importante para a correta terapia da rejeição.<sup>6-8</sup>

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

- Z94.4 Transplante hepático

### **4 DIAGNÓSTICO**

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.

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%).<sup>9-10</sup> 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.

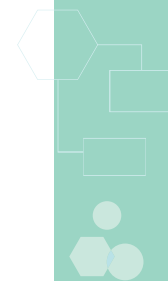
##### **Diagnóstico histológico**

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<sup>11</sup>. 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<sup>9</sup>. 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 a 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. 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<sup>12</sup>.

## **5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Serão incluídos neste protocolo de tratamento, 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.

## **6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Serão excluídos deste protocolo de tratamento 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. 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 endovenoso (EV) em altas doses que serão reduzidas progressivamente, em 7 a 10 dias. Para a manutenção, o grande desafio é assegurar imunossupressão sem exagerar nas doses dos medicamentos, minimizando as consequências do uso a longo prazo.

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.<sup>5,13-15</sup> 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 (sobrevida do enxerto ou do paciente). As considerações a seguir foram baseadas na experiência (séries de casos) da grande maioria dos centros transplantadores.<sup>5,6,16,17</sup>

De uma maneira simplificada, podem-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 antitímócitos); e 2) os agentes terapêuticos que agem de maneira inespecífica (corticosteroides, azatioprina e micofenolato).

### **Tratamento da rejeição aguda**

O tratamento da rejeição aguda é baseado nos critérios de gravidade de Banff (ver item Diagnóstico). Nos casos de rejeição celular aguda leve, o controle da situação é realizado, geralmente, com o aumento dos níveis sanguíneos dos inibidores de calcineurina. Quando a rejeição é moderada/grave, são utilizadas altas doses de corticosteroides e, quando a rejeição é do tipo resistente, o esquema terapêutico poderá ser triplo, com a inclusão de micofenolato ou azatioprina.

A rejeição aguda é, em geral, de fácil controle.



É menos comum em lactentes (aproximadamente 20% a 47%)<sup>9,10</sup> e mais frequente em crianças mais velhas (aproximadamente 50%)<sup>9</sup>. Atualmente é responsável por perda do enxerto em menos de 10% dos casos. Inexiste consenso sobre qual a melhor alternativa medicamentosa, mas a grande maioria dos esquemas contempla:

- administração em bolus de altas doses de metilprednisolona, 10-20 mg/kg/dia, por via intravenosa em 3 dias consecutivos, seguido por prednisona (via oral) com redução gradual da dose.
- elevação das doses de inibidor de calcineurina (caso o nível sanguíneo esteja baixo); ou
- substituição por tacrolimo nos pacientes que estão medicados com ciclosporina.

O controle da rejeição aguda pode ser monitorado pela avaliação bioquímica. Inexiste consenso sobre a realização de biópsia hepática para acompanhar a evolução.

No tratamento da rejeição aguda recorrente adiciona-se micofenolato.

### **Tratamento da rejeição crônica**

Os pacientes pediátricos respondem relativamente bem ao aumento das doses dos imunossuppressores, assim como à adição de micofenolato e à substituição de ciclosporina por tacrolimo. A falta de resposta indica a necessidade imperiosa de retransplante.

Imunossuppressores inibidores da calcineurina: ciclosporina e tacrolimo (TAC)

São agentes imunossuppressores de primeira linha. Após os transplantes, são utilizados inicialmente em associação com os corticosteroides na indução e, posteriormente, na manutenção a 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.<sup>13,14,18,19</sup>

### **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.<sup>7</sup>

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.<sup>7</sup>

### **Tacrolimo (TAC)**

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 satisfaz 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.<sup>7</sup>

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.<sup>7</sup>

### **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 3º – 6º 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<sup>7</sup>.

A absorção é razoavelmente uniforme e rápida no trato digestivo. Circulam no sangue ligado 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.<sup>7</sup>

### **Azatioprina (AZA)**

Este medicamento é metabolizado no fígado onde é convertido em 6-mercaptopurina e, posteriormente, ao composto ativo ácido tiopurínico. 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.<sup>8</sup>

### **Ácido micofenólico**

O ácido micofenólico é a forma ativa de um antibiótico com propriedades imunossupressoras, isolado a partir do cultivo de *Penicillium*. 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. Apesar de terem mecanismos de ação semelhantes, o ácido micofenólico é um imunossupressor mais efetivo e tem menos efeitos adversos do que a azatioprina<sup>7</sup>.

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 MFS. Porém os efeitos adversos são similares nas duas formulações porém o MFS apresenta menos efeitos colaterais 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.<sup>7,9,10,20</sup>

## 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)
- 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
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Tacrolimo: cápsulas de 1 e 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 450-dependente, deve-se evitar a diluição em suco de grapefruit 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 (Tabela 1).

**Tabela 1 - Estratificação de Risco na Neutropenia Febril<sup>13,16-22</sup>**

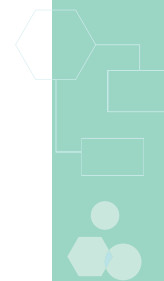
	Avaliação dos níveis sanguíneos de ciclosporina
Tempo após transplante (em meses)	Nível sérico
0 – 3 meses	200 - 250 ng/ml
4 – 12 meses	150 - 200 ng/ml
A partir do mês 12	50 - 100

### 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. A administração deve ser feita 1 hora antes ou 1 hora após a alimentação para evitar alteração da absorção (Tabela 2).

**Tabela 2 - Níveis Sanguíneos de Tacrolimo na Imunossupressão Primária e na Terapia de Resgate**

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
<b>Terapia de resgate</b>	
Rejeição aguda	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 utilizado no Transplante de Fígado**

1) Intraoperatório após a revascularização do enxerto: 10 mg/kg metilprednisolona em infusão por via intravenosa
2) No pós-operatório (Prednisona por via oral)
PO 1 – 10 mg/kg/dia
PO 2 – 8 mg/kg/dia
PO 3- 6 mg/kg/dia
PO 4- 4 mg/kg/dia
PO 5 – 2 mg/kg/dia
PO 6 até PO 10 – 1 mg/kg/dia
PO 11 até o terceiro mês manter 0,5 mg/kg/dia
Dependendo da evolução suspender corticóide após o terceiro mês, com exceção dos casos de doença autoimune.

### Azatioprina

Dose inicial é 1 a 2 mg/kg/dia em uma única administração.

### Ácido mofetilico

- Micofenolato de mofetila: a dose inicial é de 10 a 20 mg/kg/dia em duas administrações, por via oral, de 12/12 horas.
- Micofenolato de sódio: a dose inicial é de 7,5 a 15 mg/kg/dia em duas administrações, por via oral, de 12/12 horas.

Ganciclovir e aciclovir podem aumentar a concentração plasmática de ácido mofetilico 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 mofetilico. 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. A Tabela 4 resume os efeitos adversos dos medicamentos.



**Tabela 4 - Efeitos Adversos dos Imunossupressores mais Utilizados em Transplante de Fígado.<sup>6,21</sup>**

	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	
Hiperlipemia	X	X	X		
Hiperglicemia	X	X	X		
Hiperplasia gengival	X				
Hirsutismo	X				
Neurotoxicidade	X	X	X		
Crescimento atrasado			X		
Diabetes melito	X	X	X		
Má cicatrização			X		
Osteoporose			X		
Catarata			X		
Alteração psiquiátrica			X		
Alopecia	X	X		X	
Fragilidade cutânea				X	

TAC: tacrolimo, AZA: azatioprina

#### 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 na Tabela 4.

### **Tacrolimo**

A principal particularidade no controle dos pacientes em uso deste fármaco é a estreita “janela terapêutica”. Níveis sanguíneos baixos (< 5 ng/ml) estão associados à suscetibilidade para rejeição, e níveis altos (> 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 em 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). Nefrotoxicidade é seu principal efeito adverso, com grau semelhante à ciclosporina. No entanto, há sugestões de que as taxas relacionadas à hipertensão arterial e à hiperlipidemia são menores, porém mais elevadas as do diabetes e de neurotoxicidade.

### **Corticosteroides**

Os efeitos adversos são muitos e os mais significativos estão apresentados na Tabela 3. 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 plaqueta na primeira semana após o início do tratamento e após cada aumento de dose. Pode, ainda, podem 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 é indeterminada. 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 E 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, para sua adequada 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 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 Nov;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 Dec;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 Dec;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 Jun;6(3):214-8.
5. Martin SR, Atkison P, Anand R, Lindblad AS. 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 Jun;8(3):273-83.
6. Jara P, Galindo P, Rodríguez I. Inmunosupresión. In: Jara P, editor. *Trasplante Hepático en Niños.* Madrid. Ergon. 2006. p.519-43.
7. Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. *J Transplant.* 2009;701464:1-20.
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 et al. Is there still a need for living-related transplabttation in children? *Ann Surg* 2001;234: 713722
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 May-Jun;7(3):476-83.
13. The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med.* 1994 Oct 27;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 Sep 18-24;364(9439):1054-61.
15. McDiarmid SV, Busuttil RW, Ascher NL, Burdick J, D'Alessandro AM, Esquivel C, Kalayoglu M, Klein AS, Marsh JW, Miller CM, et al. FK506 (tacrolimus) compared with cyclosporine for primary immunosuppression after pediatric liver transplantation. Results from the U.S. Multicenter Trial. *Transplantation.* 1995 Feb 27;59(4):530-6.
16. SPLIT Research Group. Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT): year 2000 outcomes. *Transplantation.* 2001 Aug 15;72(3):463-76.
17. Jonas S, Neuhaus R, Junge G, Klupp J, Theruvat T, Langrehr JM, Settmacher U, Neuhaus P. Primary immunosuppression with tacrolimus after liver transplantation: 12-years follow-up. *Int Immunopharmacol.* 2005 Jan;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 Dec;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 Dec;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. Muir A. Immunosuppressive Medications. In: Killenberg P, Clavien P, editors. *Medical Care of the Liver Transplant Patient.* 3rd. Edition ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p. 505-21.



## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Azatioprina, 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 **azatioprina, 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 do uso deste medicamento:

- 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;
- azatioprina: 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 azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, 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 metiprednisolona: 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 melito;
- 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 melito, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hipocalemia, hipercalemia, hipocloremia), hiperglicemia,



hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse;

- efeitos adversos do tacrolimo: tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas 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 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 eu desistir de usar o medicamento.

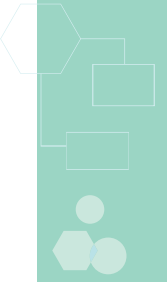
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

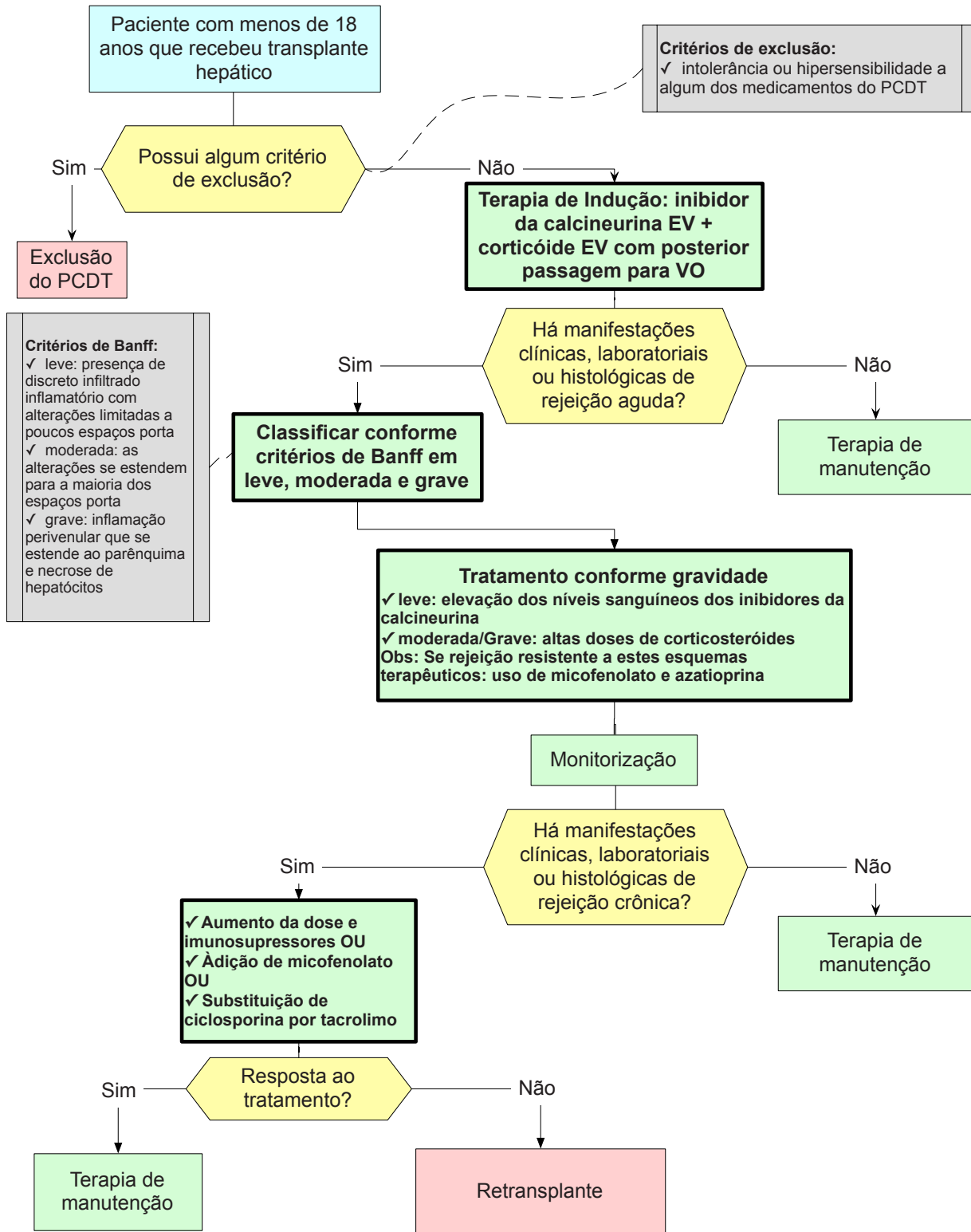
- azatioprina
- ciclosporina
- metiprednisolona
- micofenolato de mofetila
- micofenolato de sódio
- tacrolimo

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: _____		

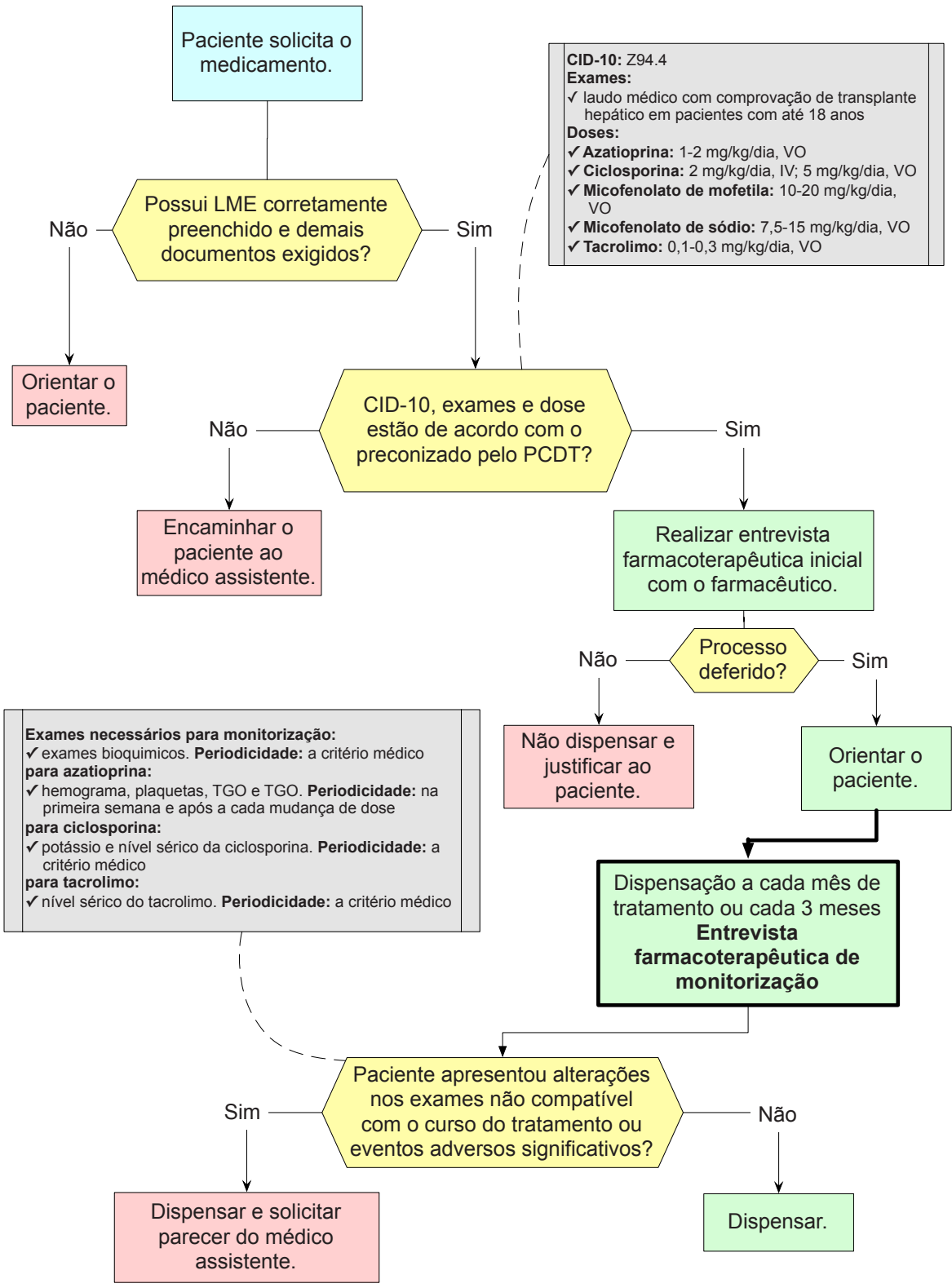
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



## 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**



## Ficha Farmacoterapêutica Imunossupressão no Transplante Hepático em Pediatria

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a causa do transplante? \_\_\_\_\_

2.2 Qual a idade em que foi realizado o transplante? \_\_\_\_\_

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? \_\_\_\_\_

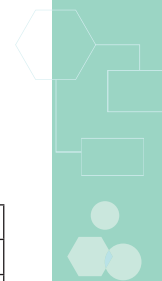
2.4 Faz uso de outros medicamentos?  não  sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.5 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_



### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### Exames Laboratoriais

Exames	Inicial						
Data prevista							
Data							
Plaquetas							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
TGO							
TGP							
Potássio							
Ciclosporina sérica							
Tacrolimo serico							

\* Os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento

3.1 Houve alterações significativas nos 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)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

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

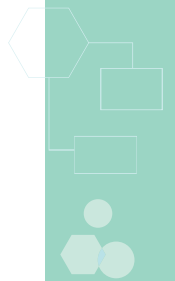
não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente









**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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



## Guia de Orientação ao Paciente Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de Mofetila, Micofenolato de Sódio e Tacrolimo

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **IMUNOSSUPRESSÃO EM TRANSPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO**.

### 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

- Estes medicamentos previnem ou reduzem os episódios de rejeição do órgão transplantado permitindo seu adequado funcionamento.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido.
- Azatioprina, ciclosporina e tacrolimo devem ser tomados durante ou após as refeições. Micofenolato de mofetila/sódio deve ser tomado de estômago vazio (antes das refeições ou 2 horas após).
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias. Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

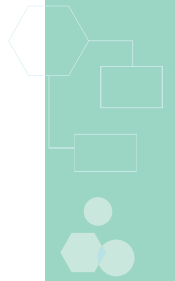
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como náuseas, vômito, perda de apetite, diarreia, prisão de ventre, perda de cabelo.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se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

### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

### 7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Estes medicamentos podem causar problemas ao feto. Por isso, caso engravide comunique-se imediatamente com o 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.



## 8 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames:
- para azatioprina: hemograma, plaquetas, TGO e TGO na primeira semana e após a cada mudança de dose.
- para ciclosporina: potássio e nível sérico da ciclosporina com intervalo de realização a critério médico.
- para tacrolimo: nível sérico do tacrolimo com intervalo de realização a critério médico.

## 9 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 10 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

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





# Leiomioma de Útero

Portaria SAS/MS nº 495, de 23 de setembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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](http://www.UpToDate.com) foram utilizados.

## 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<sup>1</sup>:

- intramurais: desenvolvem-se dentro da parede uterina. 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. Estes tumores frequentemente crescem para a cavidade uterina.
- subseroso: originam-se na superfície serosa do útero. Podem ter uma base ampla ou pedunculada e podem ser intraligamentares.
- cervicais: localizados na cérvice uterina.

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<sup>2</sup>. A maioria das mulheres sintomáticas apresenta leiomioma na 4ª e 5ª décadas de vida<sup>3</sup>. 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<sup>1,4</sup>, 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

**Consultores:** Claudia Mengarda, José Geraldo Lopes Ramos, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

realizaram histeroscopia como parte da investigação de hemorragia anormal e de 2%-7% nas mulheres sob investigação de infertilidade<sup>5</sup>.

Alívio dos sintomas comumente ocorre no momento da menopausa, entretanto, a frequente utilização de terapia de reposição hormonal na pós-menopausa tem levado a manutenção dos sintomas nestas mulheres<sup>2,3,6</sup>. 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<sup>7</sup>. Outro estudo<sup>8</sup>, 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<sup>9,10</sup>. Mulheres com 5 ou mais filhos tem uma chance 4 vezes menor de desenvolver miomas do que nulíparas<sup>9</sup>. Esta relação, entretanto, pode ser atribuída à associação de infertilidade a miomatose<sup>3</sup>.
- anticoncepcional oral (ACO) - de uma maneira geral o uso de ACO protege contra o desenvolvimento de miomatose<sup>3,9</sup>. O uso precoce – entre 13 e 16 anos –, entretanto, correlacionou-se com aumento da incidência em uma análise<sup>10</sup>. 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<sup>3,5</sup>.
- tabagismo - diminui o risco de desenvolvimento de miomatose por mecanismo não compreendido<sup>9</sup>.
- dieta - consumo de grandes quantidades de carnes vermelhas associa-se a aumento do risco de miomatose enquanto que consumo de vegetais verdes diminui<sup>11</sup>; não há evidências, entretanto, que intervenções sobre dieta ofereçam benefício terapêutico<sup>2</sup>.
- obesidade - mulheres com mais de 70 kg apresentam um risco 3 vezes maior de desenvolver miomas do que mulheres com menos de 50 kg<sup>3</sup>.
- etnia - mulheres negras têm um risco 2-3 vezes maior de desenvolver miomatose do que brancas<sup>2</sup>.
- história familiar - parentes de 1º grau apresentam uma prevalência 2,2 vezes maior de miomatose do que indivíduos da população geral<sup>12</sup>.
- genética - o desenvolvimento de miomatose já foi relacionada a alterações genotípicas específicas<sup>3,13</sup>, assim como miomas com genótipos específicos apresentam características particulares<sup>3</sup>.

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<sup>2</sup>.

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

- D25.0 Leiomioma submucoso do útero
- D25.1 Leiomioma intramural do útero
- D25.2 Leiomioma 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<sup>14,15</sup>.

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<sup>3</sup>.

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 torção de pedúnculo de um tumor. Nestas situações, pode haver a concomitância de febre, sensibilidade abdominal, leucocitose e sinais de irritação peritonial<sup>2</sup>.

Disfunção reprodutiva tem sido relatada em alguns<sup>16,17</sup>, mas não em todos<sup>18</sup> 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<sup>2,16,17,19</sup>.

O risco de infertilidade aumenta quando a cavidade endometrial é distorcida por leiomiomas submucosos<sup>3</sup>. O papel dos miomas intramurais sobre a infertilidade é menor<sup>3,20</sup>. Quando o endométrio é normal, a presença de mioma intramural não afeta taxa de fertilização *in vitro*<sup>21</sup>. Sintomas extra-pélvicos já foram descritos, incluindo derrame pleural e ascite<sup>22</sup>.

#### 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<sup>1</sup>.

- **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<sup>23</sup>.
- **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<sup>23</sup>. Estudos comparando histeroscopia com ultrassonografia transvaginal e com histerossonografia demonstram achados similares<sup>3,5</sup>.
- **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<sup>23,24</sup>. 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<sup>25</sup>. Em outro estudo, o uso de ultrassonografia transvaginal demonstrou ser capaz de poupar 40% de exames adicionais mais invasivos<sup>26</sup>.
- **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<sup>5</sup>.
- **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<sup>3</sup>.
- **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<sup>23</sup>. Dueholm e colaboradores<sup>24</sup>, 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<sup>27</sup>; 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

O tratamento do leiomioma é cirúrgico, exceto nos casos explícitos de contraindicação conforme descrito abaixo.

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;
- idade reprodutiva; e
- 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 causa-efeito.

## 8 TRATAMENTO

Tamanho e localização do(s) mioma(s) devem ser considerados ao se avaliar o tratamento de pacientes com miomatose<sup>2,3</sup>. 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<sup>2</sup>.

A histerectomia elimina os sintomas e a chance de problemas futuros<sup>28</sup>. Para mulheres com prole completa, é o tratamento recomendado<sup>3</sup>, 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<sup>29</sup>. O procedimento pode ser realizado por via abdominal, por via vaginal ou por via vaginal com assistência laparoscópica<sup>30</sup>. 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<sup>31</sup> 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<sup>32-34</sup>. 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<sup>35,36</sup>, 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<sup>1</sup> ou que desejam engravidar, principalmente se a localização do mioma for submucoso ou intramural<sup>37</sup>. 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<sup>1,38</sup>.

Estudos comparando miomectomia por laparoscopia a miomectomia aberta ou minilaparotomia<sup>39-44</sup> 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<sup>45</sup> 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 ileo pós-operatório<sup>44</sup>. A minilaparotomia é a via preferencial para pacientes que serão submetidas a miomectomia, principalmente para as que desejam gestar<sup>38</sup>.

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<sup>1,3,46</sup>.

Uma metanálise<sup>47</sup> avaliou 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<sup>1</sup>. Em avaliação da associação de ablação e miomectomia, apenas 8% das mulheres necessitaram de nova intervenção em um seguimento de 6 anos<sup>2</sup>.

Miólise, que se refere à coagulação laparoscópica de tecido miomatoso<sup>3</sup>, é, em mãos habilitadas, uma técnica 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<sup>48</sup>.

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<sup>1,49</sup>. Benefícios da EAU foram encontrados em estudos observacionais, como controle de menorragia, sintomas relacionados a compressão, dor menstrual e redução de tamanho uterino<sup>3,49-54</sup>. Em estudos de menor qualidade, quase-experimentais e de pequeno porte e uma metanálise comparando 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<sup>54-56</sup>. 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<sup>54,55,57</sup>. 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<sup>58</sup>. 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<sup>55,56</sup>. Os resultados dos estudos também mostraram no seguimento que as pacientes submetidas à embolização necessitaram de mais procedimentos invasivos adicionais (repetir EAU ou proceder-se à histerectomia) e mais consultas de emergência e apresentaram maiores taxas de reinternações<sup>55</sup>, tendo morte secundária a sepse já sido descrita<sup>59</sup>. 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 comparando EAU e histerectomia, iniciado em 2005 foi desdobrado em 7 artigos ao longo dos anos<sup>60-66</sup>. Os resultados obtidos mostraram como vantagens significativas da EAU tempo de hospitalização menor (2,5 *versus* 5,1 dias)<sup>60</sup>, menos dor durante as primeiras 24 horas e retorno mais precoce as atividades diárias<sup>61</sup>. 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<sup>67</sup>. 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<sup>65</sup>. Aumento na hemoglobina foi significativamente melhor no grupo histerectomia<sup>65</sup>. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação a aumento de FSH<sup>63</sup>, funcionamento sexual e imagem corporal<sup>62</sup>. 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<sup>35</sup>.

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<sup>54-56,60,61,65,67</sup>, 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<sup>55,60,65,66,68</sup>. 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<sup>56,63</sup>. 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<sup>54,56,60,62,64</sup>.

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<sup>55</sup>. Alguns autores sugerem este procedimento como experimental, por isso não recomendado neste Protocolo<sup>1</sup>.

## 8.2 TERAPIA MEDICAMENTOSA

A terapia medicamentosa tem as vantagens de não submeter a paciente aos riscos cirúrgicos e permite a preservação do útero. Algumas pacientes, entretanto, preferem submeter-se diretamente à cirurgia pelo fato de que a suspensão do tratamento medicamentoso associa-se a rápida recorrência dos sintomas.

### Análogos do 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<sup>2,3,5</sup>.

O benefício do tratamento com análogos do GnRH já foi demonstrado para sintomas de compressão, sangramento uterino exagerado, dor pélvica e dismenorréia<sup>3,5,28,69,70</sup>. 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<sup>5</sup>. Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico que avaliou uma dose de goserrelina (10,8mg) 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 (1,17g/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<sup>71</sup>.

Em um ensaio clínico randomizado<sup>72</sup>, 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.

A suspensão do tratamento leva à recorrência ao estado pré-tratamento<sup>2,73</sup>. Outra limitação desta conduta é o desenvolvimento de sintomas intensos de hipoestrogenismo que se acompanha<sup>2,3,28</sup>. 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<sup>74</sup>. Por estes motivos, a terapia isolada com análogos do GnRH é utilizada para preparar a paciente para cirurgia<sup>73</sup>.

O uso pré-operatório de análogos de GnRH diminui o tamanho uterino, aumenta os níveis do hematócrito<sup>75</sup> 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<sup>1,28,73,76-78</sup>. Tal tratamento, entretanto, se associa com aumento de efeitos adversos e, em tumores grandes, pode dificultar a cirurgia<sup>79</sup>. Na meta-análise de Lethaby e colaboradores<sup>73</sup>, 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<sup>79</sup> comparando pacientes submetidas diretamente a miomectomia com grupo que recebeu 2 doses de análogo do GnRH demonstrou diminuição de volume uterino ( $473 \pm 88\text{cm}^3$  de volume inicial no grupo leuprorrelina para  $396 \pm 79\text{cm}^3$ , enquanto que no grupo que foi direto para miomectomia o volume era de  $458 \pm 92\text{cm}^3$ ) menor perda sanguínea ( $171,8 \pm 70,9\text{ml}$  versus  $232,1 \pm 68,1\text{ml}$ ), taxas maiores de hemoglobina ( $12,2 \pm 1,1\text{gm/dl}$  versus  $11,4 \pm 1,3\text{gm/dl}$ ) 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  $265 \pm 181\text{ml}$  no grupo da triptorrelina e de  $296 \pm 204\text{ml}$  nas paciente submetidas a cirurgia imediata ( $-31\text{ml}$ ). 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<sup>69</sup>, mesmo com estudo aberto demonstrando dificuldade de identificação dos planos de clivagem após uso de análogo do GnRH<sup>80</sup>.

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 ( $0,4\text{cm}^2$  versus  $0,4\text{cm}^2$ ), o número de miomas extraídos (1,2 versus 1,4), o tamanho médio da incisão ( $17,5\text{cm}$  versus  $22,1\text{cm}$ ), o número de incisões uterinas (4,8 versus 5,1) ou a área de aderências em cirurgia de *second-look* ( $10,7\text{cm}^2$  versus  $9,2\text{cm}^2$ )<sup>81</sup>. Estas evidências não justificam o uso de análogos de GnRH previamente à miomectomia.

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<sup>82</sup>.

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<sup>83</sup>.

Um ECR duplo-cego multicêntrico comparou goserrelina (dose única de 10,8mg) associada a ferro (325mg três vezes ao dia) com placebo (em dose única) associado a ferro (325mg 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<sup>71</sup>.

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<sup>84</sup> 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, 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 amenorreia e a redução uterina e previne os efeitos adversos de hipopostrogenismo (sintomas vasomotores e osteoporose, por exemplo)<sup>2,3</sup>.

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<sup>75</sup>.

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)<sup>28,85-89</sup>.

Os estudos que compararam tratamento com GnRH associado a tibolona<sup>75,90-93</sup> 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.

Em resumo, a *add-back therapy* recomenda o uso de estrogênios ou sua combinação com progestogênio.

### **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<sup>3,94</sup>. Metanálise<sup>95</sup> 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 1g/dl<sup>96</sup>. A vantagem deste medicamento é a manutenção do efeito mesmo 12 meses após descontinuação do tratamento<sup>2,96</sup>. Uma das principais desvantagens é que a maioria das mulheres apresenta efeitos adversos androgênicos, como acne, hirsutismo e ganho de peso<sup>5</sup>.

A falta de estudos controlados e o perfil de efeitos adversos limitam sua indicação<sup>3,28</sup>, não sendo recomendado seu uso neste Protocolo.

### **Moduladores seletivos dos receptores estrogênicos - tamoxifeno e raloxifeno**

O tamoxifeno demonstrou potencial benefício em estudos pré-clínicos<sup>97</sup>. Um pequeno ensaio clínico piloto<sup>98</sup>, 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<sup>99</sup>. Todos estes fatores associados não permitem sua utilização para esta finalidade.

Palomba e colaboradores<sup>100</sup> realizaram ECR duplo-cego controlado contra placebo, avaliando o uso de raloxifeno em pacientes pós-menopáusicas com leiomoma. Observou-se redução significativa do tamanho do útero e dos miomas e aumento da relação tamanho do útero-tamanho do mioma. Em outro estudo<sup>101</sup>, 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<sup>102</sup>. 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<sup>102</sup>.

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%)<sup>103</sup>. 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<sup>104</sup>.

Metanálise destes estudos<sup>102-104</sup> 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<sup>105</sup>.

Um ensaio clínico randomizado<sup>106</sup> avaliou a redução de volume em miomas em grupo que fazia uso de goserrelina (3,6mg subcutâneo mensal) ou raloxifeno (60mg/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<sup>5,87,107</sup>. O benefício se restringe a atrofia endometrial pela terapia hormonal com redução do sangramento.

### **Antiprogestogênios**

A mifepristona é um esteróide sintético com atividade antiprogestogênica que reduz o tamanho uterino e os sintomas de miomatose, porém propicia o desenvolvimento de hiperplasia endometrial<sup>108</sup>. Um estudo não controlado demonstrou uma redução no tamanho uterino de 49% em 12 semanas<sup>109</sup>. Em outro ensaio clínico aberto<sup>110</sup>, 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<sup>111</sup>.

Em 3 ERCS<sup>30,112,114</sup>, 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<sup>113</sup>. 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<sup>114</sup> em relação ao placebo. No final do terceiro mês, 63,1% das pacientes que usaram mifepristona apresentaram hiperplasia endometrial sem atipias<sup>112</sup>, em outro estudo em 6 meses 13,69% e em 12 meses 4,08%<sup>115</sup>.

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 E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Goserrelina:** 3,6mg, por via subcutânea, injetados no abdômen, mensalmente, ou 10,8mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Leuprorrelina depot:** 3,75mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Triptorrelina:** 3,75mg, por via intramuscular, mensalmente durante 3 meses, ou 11,25mg por esta mesma via, trimestralmente.
- **Acetato de medroxiprogesterona:** comprimidos de 2,5 mg a 10 mg por dia, por via oral, durante o uso do análogo.
- **Estrogênios conjugados:** comprimidos de 0,3 mg, 1 a 2 cápsulas ao dia, por via oral, durante o uso do análogo.

### 8.4 TEMPO DE TRATAMENTO

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 contra-indicação 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. Normalmente, com a chegada da menopausa, há uma queda natural dos hormônios, não havendo mais necessidade de tratamento.

### 8.5 BENEFÍCIOS ESPERADOS DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- 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

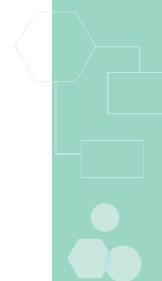
As pacientes com suspeita de leiomioma do útero deverão ser encaminhadas para serviço de Ginecologia. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação do uso dos 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. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. 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. Stewart EA. Overview of treatment of uterine leiomyomas (fibroids). Waltham (MA): UpToDate; 2010 [citado 15 jun 2010]. Disponível em: <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, Exacoustos 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. Lev Gur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. *Obstet Gynecol.* 1995;86(6):1026-30.
16. Exacoustos 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. Gianoutsos P, Lavery CR. Uterine fibroid: an unusual cause of recurrent haemorrhagic pleural effusion. *Med J Aust.* 1975;2(15):600-2.
23. Cohen LS, Valle RF. Role of vaginal sonography and hysterosonography in the endoscopic treatment of uterine myomas. *Fertil Steril.* 2000;73(2):197-204.



24. 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.
25. 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.
26. Dijkhuizen FP, Brolmann 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.
27. 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.
28. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *Clin Evid.* 2009;12:814-38.
29. Kjerulff KH, Langenberg PW, Rhodes JC, Harvey LA, Guzinski GM, Stolley PD. Effectiveness of hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2000;95(3):319-26.
30. 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.
31. 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.
32. Sesti F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piccione E. Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy versus vaginal hysterectomy for enlarged uterus. *JLS.* 2008;12(3):246-51.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-23.
38. Milad MP, Sankpal RS. Laparoscopic approaches to uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol.* 2001;44(2):401-11.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Kongnyuy EJ, Wiysonge CS. Interventions to reduce haemorrhage during myomectomy for fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD005355.



48. Arcangeli S, Pasqualette MM. Gravid uterine rupture after myolysis. *Obstet Gynecol.* 1997;89(5 Pt 2):857.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Gupta JK, Sinha AS, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD005073.
56. 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.
57. Razavi MK, Hwang G, Jahed A, Modanlou 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.
58. 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.
59. Vashisht A, Studd J, Carey A, Burn P. Fatal septicaemia after fibroid embolisation. *Lancet.* 1999;354(9175):307-8.
60. Hehenkamp WJ, Volkens 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.
61. Hehenkamp WJ, Volkens 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.
62. Hehenkamp WJ, Volkens 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.
63. Hehenkamp WJ, Volkens 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.
64. Hehenkamp WJ, Volkens 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.
65. Volkens 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.
66. Volkens 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):519-11.
67. 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.
68. 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.



69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Benagiano G, Kivinen ST, Fadini R, Cronje 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summitt RL Jr, 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Lim SS, Sockalingam JK, Tan PC. Goserelin versus leuprolide before hysterectomy for uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(2):178-83.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.

89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Gocmen 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.
94. Ueki M, Okamoto Y, Tsurunaga T, Seiki Y, Ueda M, Sugimoto O. Endocrinological and histological changes after treatment of uterine leiomyomas with danazol or buserelin. *J Obstet Gynaecol.* 1995;21(1):1-7.
95. Ke LQ, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007692.
96. Coutinho EM, Gonçalves MT. Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril.* 1989;51(6):939-46.
97. 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.
98. 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.
99. Bristow RE, Montz FJ. Leiomyomatosis peritonealis disseminata and ovarian Brenner tumor associated with tamoxifen use. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(4):312-5.
100. 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.
101. Palomba S, Orio F Jr, 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.
102. Palomba S, Russo T, Orio F Jr, Tauchmanova 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.
103. 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.
104. Palomba S, Orio F Jr, 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.
105. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005287.
106. 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.
107. 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.



108. 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.
109. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):513-7.
110. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):243-50.
111. Carbonell Esteve JL, Acosta R, Heredia B, Perez Y, Castaneda MC, Hernandez AV. Mifepristone for the treatment of uterine leiomyomas: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):1029-36.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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 **gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina** indicados para o tratamento do **leiomoma 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;
- contraindicado para mulheres amamentando;
- efeitos adversos da gosserrelina - 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.

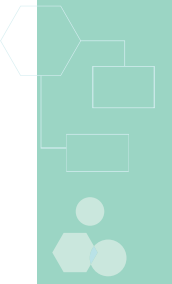
O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- gosserrelina
- leuprorrelina
- triptorrelina



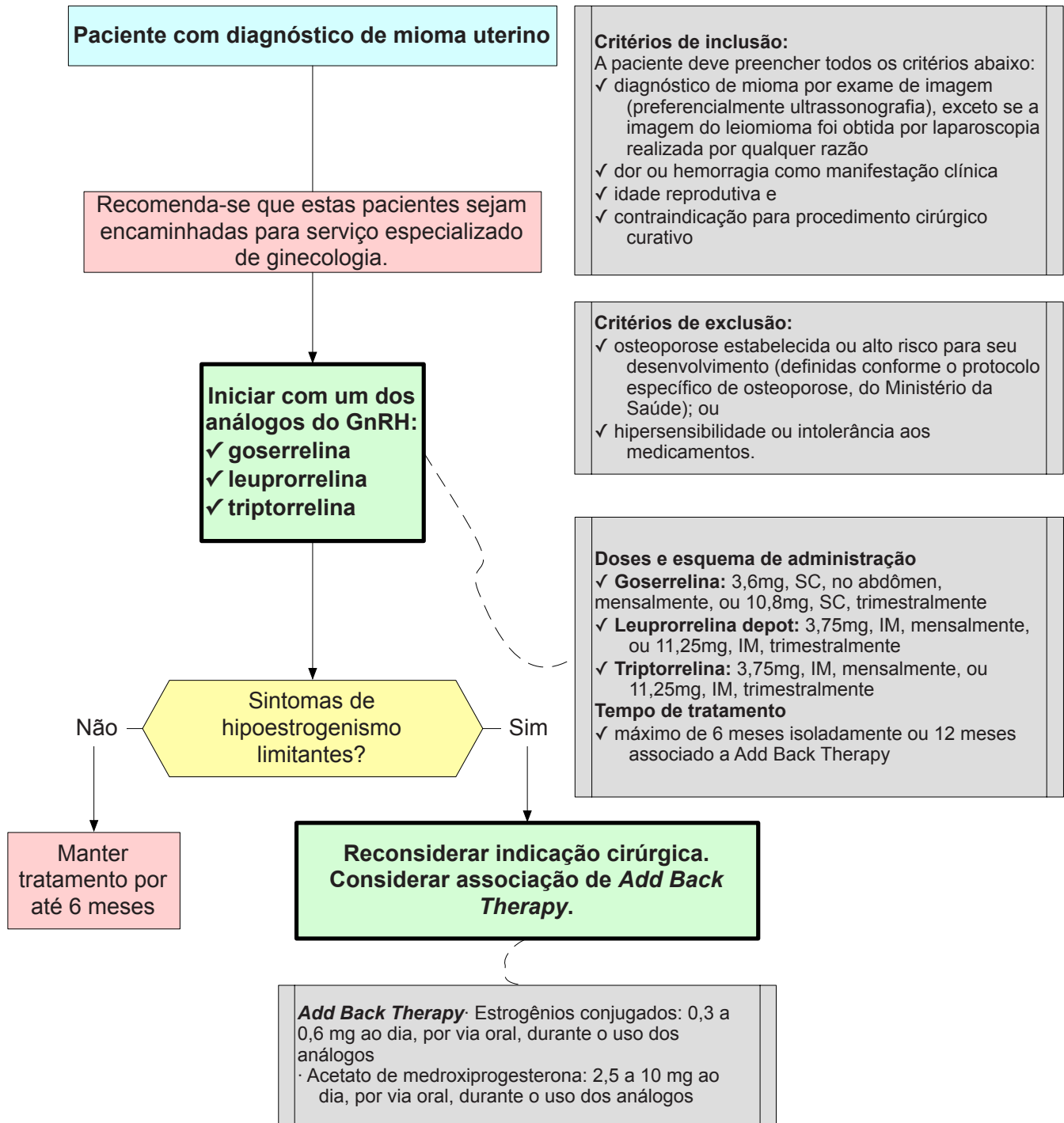
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

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

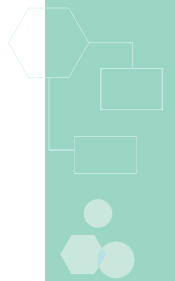




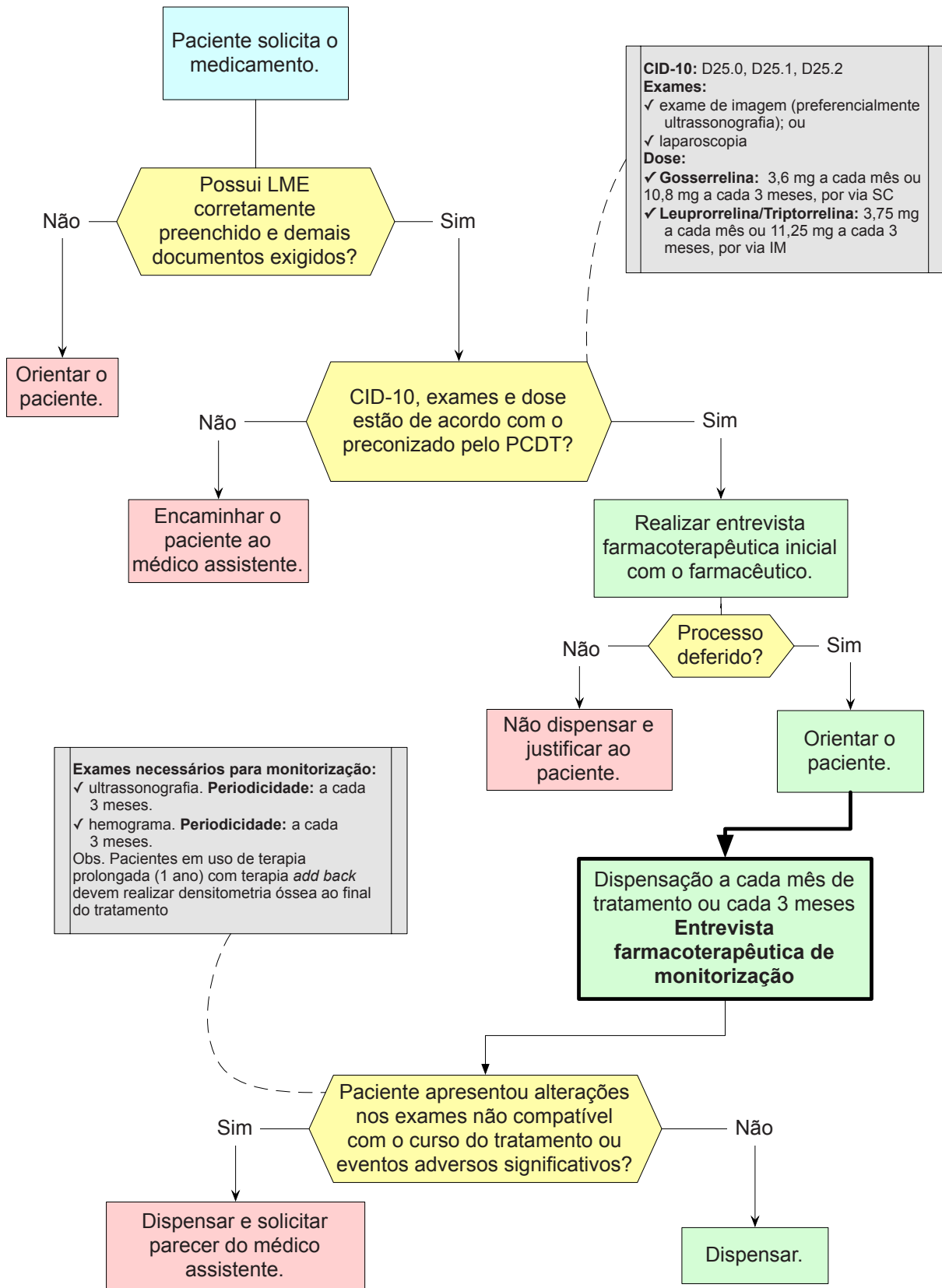
## Fluxograma de Tratamento Leiomoma de Útero







**Fluxograma de Dispensação de Goserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina Leiomioma de Útero**



## Ficha Farmacoterapêutica Leiomoma de Útero

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a localização do leiomoma?

- 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?

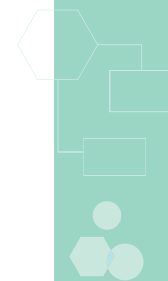
- não
- sim → Por quanto tempo? \_\_\_\_\_

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 leiomioma?

- não  
 sim → Qual o grau de parentesco? \_\_\_\_\_

2.9 Qual a idade de diagnóstico? \_\_\_\_\_

2.10 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
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

- não  
 sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º 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



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

### TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

Data da Entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣Conduta

**Principais reações adversas já relatadas**

**Gosserrelina:** calorões, distúrbios menstruais, visão borrada, diminuição da libido, fadiga, cefaleia, náuseas, vômitos, insônia, ganho de peso, vaginite, dor no peito, dor nas pernas

**Leuprorrelina:** calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, distúrbios de personalidade, distúrbios da memória, diminuição da libido, ganho de peso, insônia, delírios, mialgias, alopecia, distúrbios oftalmológicos

**Triptorrelina:** calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, cefaleia, dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia, tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido

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

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

**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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

\*A dispensação dos análogos de GnRH pode ser feita a cada 3 meses (para as apresentações trimestrais dos medicamentos).



## Guia de Orientação ao Paciente Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **LEIOMIOMA DE ÚTERO**.

### 1 DOENÇA

- Leiomiomas de útero são tumores benignos.
- Normalmente não há sintomas, entretanto algumas mulheres apresentam tempo prolongado da menstruação e maior volume de sangramento, além de dor e até impossibilidade de engravidar.

### 2 MEDICAMENTO

- Este medicamento melhora a dor, diminui os sangramentos, reduz ou proporciona às mulheres a chance de engravidar.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Guarde o medicamento em locais com temperatura inferior a 25°C.

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

- O medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento que você está recebendo com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo.
- Não prepare ou aplique o medicamento até que esteja bem treinada.
- Procure orientação com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- 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.
- 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

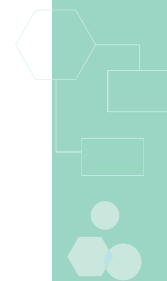
- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

### 7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Este medicamento pode ser usado 1 vez por mês ou a cada 3 meses.
- Verifique a apresentação recebida para não correr o risco de aplicar o medicamento em intervalos diferentes do recomendado. Em caso de dúvidas, procure orientação com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).

### 8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário suspendê-lo.



## 9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: hemograma e ultrassonografia a cada 3 meses

## 10 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 11 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

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







# Osteogênese Imperfeita

Portaria SAS/MS nº 714, de 17 de dezembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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, metanálises 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 imperfect/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](http://www.uptodateonline.com)) e livros-textos especializados.

## 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<sup>1,2</sup>. A incidência estimada de OI nos Estados Unidos da América é de 1 caso para cada 20.000 a 25.000 nascidos vivos<sup>2</sup>, 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<sup>1,2</sup>. Em cerca de 80%-90% de seus portadores, mutações em um destes genes podem ser identificadas<sup>3</sup>.

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<sup>1,2</sup>. 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<sup>4</sup>, até hoje a mais aceita. Recentemente foram incluídos os tipos V, VI, VII e VIII (Tabela 1)<sup>2,5</sup> e, embora neles o defeito não esteja no gene do colágeno, também se caracterizam por fragilidade óssea.

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

**Editores:** Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame  
Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

**Tabela 1 - 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 cinza, 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<sup>1,2,6</sup>. 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<sup>6</sup>. 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<sup>2</sup>.

#### 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, *deficit* auditivo, dentes opalescentes ou de rápido desgaste (dentinogênese imperfeita) e aumento da frouxidão ligamentar também sugerem o diagnóstico<sup>6</sup>.

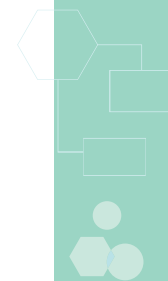
#### 4.2 EXAMES DE IMAGEM

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) 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<sup>2</sup>, 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<sup>2</sup>; 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 crianças ou adolescentes portadores de outras doenças ósseas ou vítimas de 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**

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<sup>2</sup>. 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<sup>2,7,8-12</sup>. Os escassos ensaios clínicos randomizados<sup>13,14</sup> têm demonstrado benefício do pamidronato em aumentar a densidade mineral óssea (DMO), nem sempre associada à redução do número de fraturas<sup>7,15-18</sup>.



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<sup>15,16</sup>. 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. Portanto, uma vez que não se encontraram mais estudos com alendronato em crianças e adolescentes com OI, conclui-se que faltam dados sobre eficácia e segurança a longo prazo para recomendá-lo. 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<sup>17</sup>. 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. Risedronato, bisfosfonado VO de terceira geração, em estudo randomizado, controlado com placebo<sup>18</sup>, falhou em demonstrar melhora da taxa de fraturas e de dor óssea, com algum ganho de DMO em pacientes com forma leve da doença. Olpadronato, também um bisfosfonado oral, em um único estudo<sup>19</sup> 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. Neridronato, uma forma IV de bisfosfonado, igualmente num estudo único<sup>20</sup>, 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<sup>2,7,21</sup>. 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<sup>2,7,21</sup>, razão pela qual a indicação deve ficar restrita às formas mais graves descritas nos critérios de inclusão deste protocolo<sup>21,22</sup>.

### 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

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, e os demais fármacos integram o Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

### 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<sup>7</sup>.

#### 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 Tabela 2. Para diminuir os efeitos de fase aguda na primeira administração (primeiro ciclo), a dose deve ser a metade do recomendado<sup>2,12</sup>.

**Tabela 2 - Esquema de Administração do Pamidronato**

Idade (anos)	Doses	Frequência
< 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
> 3	1,0 mg/kg/dia por 3 dias	a cada 4 meses

A dose máxima do pamidronato é de 60 mg/dia em crianças e adolescentes, à concentração máxima 0,1 mg/ml, e deve ser infundido por 3 a 4 horas. Durante o ciclo do fármaco, 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 UI de colecalciferol (vitamina D). A diluição do pamidronato deve ser feita em solução salina de acordo com a Tabela 3.

**Tabela 3 - Diluição Salina de Pamidronato**

Pamidronato (mg)	Soro (ml)	ml/h
0-5	50	15
5,1 - 10	100	30
10,1 - 17	150	50
17,1 - 30	250	80
30,1 - 60	500	150

### 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;
- 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<sup>2,23</sup>. Outros efeitos adversos relatados são hipocalcemia e leucopenia moderadas, aumento transitório da dor óssea e diminuição transitória da mineralização óssea. Os efeitos a longo prazo são desconhecidos e sugere-se que o uso em excesso possa prejudicar o reparo de microdanos ósseos e de fraturas<sup>2</sup>.

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

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, dependendo da idade, 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

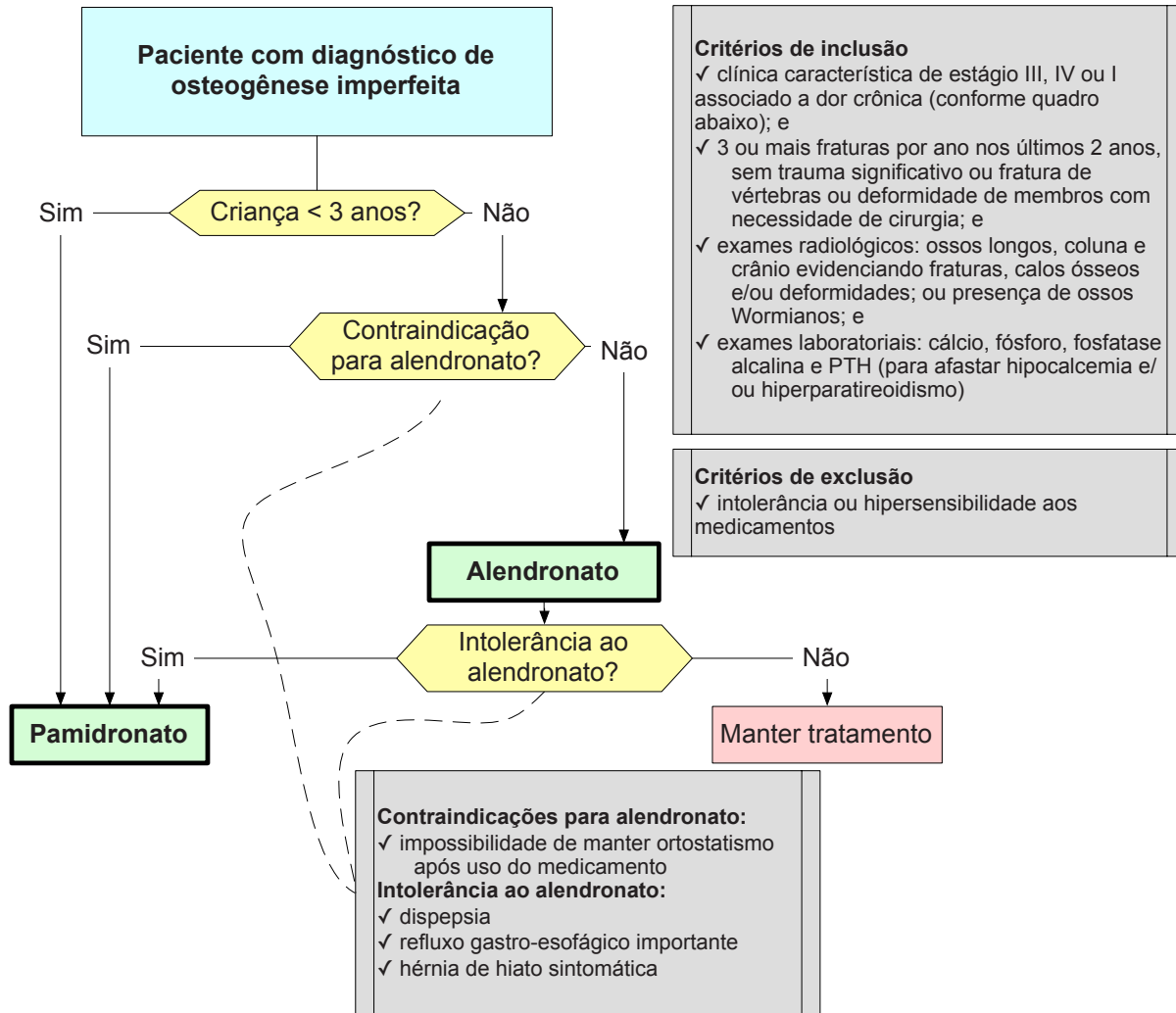
1. Whyte M.P. Osteogenesis Imperfecta. In: Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism - 4th ed. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 1999, Pp 386-89.
2. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
3. Byers PH, Wallis GA, Willing MC. Osteogenesis imperfecta: translation of mutation to phenotype. *Journal of Medical Genetics* 1991;28:433-42.
4. Sillence D, Senn A, Danks D. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Gen* 1979, 16: 101-6
5. Cabral WA, Chang W, Barnes AM, Weis M, Scott MA, Leikin S, Makareeva E, Kuznetsova NV, Rosenbaum KN, Tiff CJ, Bulas DI, Kozma C, Smith PA, Eyre DR, Marini JC. Prolyl 3-hydroxylase 1 deficiency causes a recessive metabolic bone disorder resembling lethal/severe osteogenesis imperfecta. *Nat Genet.* 2007 Mar;39(3):359-65.
6. Heath DA, Shaw NJ. Disorders of calcium and bone metabolism. In: Brook CGD, Hindmarsh PC, editors. *Clinical pediatric endocrinology – 4th ed.* London: Blackwell Science 2001, Pp 390-410
7. Phillipi Carrie A, Remington Tracey, Steiner Robert D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* In: *The Cochrane Library, Issue 7, Art. No. CD005088. DOI: 10.1002/14651858.CD005088.pub4*
8. Munns CFJ, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1235-43
9. Lindsay R - Modeling the benefits of pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 111: 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 Eng J Med* 1998; 339: 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: 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 Jan;21(1):63-72.
13. Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC. 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 Jun;20(6):977-86.
14. Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2008 May;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; 18:43-53.
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 Jan;21(1):132-40.



17. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, Garnero P, Arlot M, Raynal C, Meunier PJ. 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. Sakkers R, Kok D, Engelbert R, van Dongen A, Jansen M, Pruijs H, Verbout A, Schweitzer D, Uiterwaal C. 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.
20. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, Braga V, Rossini M, Tatò L, Viapiana O, Adami S. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(5): 758-63.
21. Castillo H., Samson-Fang L., Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: An AACPDm systematic review. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2009; 51(1): 17-29.
22. 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.
23. Munns CF, Rauch F, Mier RJ, Glorieux FH. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *Bone* 2004; 35:231-34.



## 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.



# Púrpura Trombocitopênica Idiopática

Portaria SAS/MS nº 715, de dezembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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, metanálises 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 do 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.

## 2 INTRODUÇÃO

A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), também conhecida como púrpura trombocitopênica imunológica, 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 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<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>. 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<sup>3</sup>.

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

**Consultores:** Guilherme Geib, Jane Mattei, Gustavo Adolpho Moreira Faulhaber, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

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  $< 20.000/\text{mm}^3$ , mas, sobretudo  $< 10.000/\text{mm}^3$ . Sangramento intracraniano, complicação grave e potencialmente fatal, é raro em crianças, ocorrendo em cerca de 0,1% dos casos com plaquetas  $< 20.000/\text{mm}^3$ <sup>4</sup>. A maioria das crianças acometidas (cerca de 70%) apresenta a forma aguda e autolimitada da doença, definida como a recuperação das contagens de plaquetas ( $> 150.000/\text{mm}^3$ ) em até 6 meses, mesmo na ausência de tratamento específico<sup>5</sup>. 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  $< 10.000/\text{mm}^3$ . Os pacientes assintomáticos e com contagem plaquetária  $> 30.000/\text{mm}^3$  tendem a seguir um curso clínico favorável, sendo o tratamento restrito aos poucos casos que evoluem para trombocitopenia grave (contagens  $< 20.000/\text{mm}^3$ ). 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<sup>6,7</sup>. 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<sup>8</sup>:

- presença de trombocitopenia ( $< 100.000/\text{mm}^3$ ) 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 (Tabela 1).

**Tabela 1 - Causas Comuns de Trombocitopenia**

Pseudotrombocitopenia (relacionada ao EDTA)
GESTAÇÃO
• 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. A dosagem 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.

A PTI 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 de tratamento os pacientes com diagnóstico de PTI, independentemente da idade, que apresentem:

- contagem de plaquetas  $< 20.000/mm^3$ ; ou
  - contagem de plaquetas  $< 50.000/mm^3$  na presença de sangramento.
- Para o tratamento de PTI crônica refratária em adultos ( $\geq 18$  anos), serão incluídos os pacientes com todas as seguintes características:
- contagem de plaquetas  $< 20.000/mm^3$  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 ( $< 18$  anos), serão incluídos os pacientes com as seguintes características:
- contagem de plaquetas  $< 20.000/mm^3$  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 de tratamento 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<sup>9</sup>:

- 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  $< 50.000/mm^3$ ).

### 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  $> 70.000/\text{mm}^3$  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<sup>10</sup>. 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  $> 50.000/\text{mm}^3$ , 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<sup>11</sup>. 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<sup>1,12</sup> e de não apresentar sangramentos significativos mesmo com contagens de plaquetas  $< 10.000/\text{mm}^3$ , com o evento mais temido, a hemorragia cerebral, ocorrendo muito raramente (0,1%-0,5% dos casos)<sup>13,14</sup>. Por outro lado, o tratamento medicamentoso eleva a contagem de plaquetas mais rapidamente, com potencial redução do período sob risco de sangramentos mais importantes<sup>15</sup>. Contudo, o tratamento medicamentoso não reduz o risco de evolução para a forma crônica da doença<sup>16</sup>.

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, AAS 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<sup>17</sup>, 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<sup>18</sup>, 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<sup>19</sup> compararam o uso de prednisolona (60 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>20</sup> 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<sup>15,21-31</sup>. Os principais deles, publicados até 2004, foram incluídos na revisão sistemática e metanálise realizada por Beck e colaboradores<sup>32</sup>. Essa metanálise 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 regimes 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  $> 20.000/\text{mm}^3$  após 48 horas do início do tratamento. Os desfechos secundários foram desenvolvimento de PTI crônica (definida como contagem de plaquetas  $< 150.000/\text{mm}^3$  após 6 meses), presença de sangramento intracraniano e mortalidade.

Dos 10 estudos incluídos na metanálise, 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , repetida semanalmente conforme a necessidade) com imunoglobulina convencional (250  $\text{mg}/\text{kg}$  por 2 dias) em crianças com PTI crônica, contagem de plaquetas  $< 30.000/\text{mm}^3$  e episódios recorrentes de sangramento, foi motivo de estudo publicado por El Alfy e colaboradores<sup>33</sup>. Após 7 dias, não houve diferença entre os grupos em relação à presença de contagem de plaquetas  $> 50.000/\text{mm}^3$  (66,6% e 75%, respectivamente). Estudo semelhante, publicado por Tarantino e colaboradores<sup>31</sup>, comparou o uso de imunoglobulina anti-D (doses de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) com o de imunoglobulina convencional (0,8  $\text{g}/\text{kg}$ ) em crianças com PTI aguda sem tratamento prévio e com plaquetas  $< 20.000/\text{mm}^3$ . O desfecho principal, contagem de plaquetas  $> 20.000/\text{mm}^3$  após 24 horas de tratamento, foi semelhante com imunoglobulina convencional (77%) e imunoglobulina anti-D na dose de 75  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (72%), que foram superiores à anti-D na dose de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (50%;  $p = 0,03$ ). Um terceiro estudo comparando o uso de imunoglobulina anti-D (75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) com imunoglobulina convencional (1  $\text{g}/\text{kg}$  por 2 dias) em crianças com PTI aguda e contagem de plaquetas  $< 20.000/\text{mm}^3$ , sem tratamento prévio, foi publicado por Shahgholi e colaboradores<sup>30</sup>. A resposta ao tratamento após 72 horas foi superior no grupo que recebeu imunoglobulina convencional (98% *versus* 76%;  $p = 0,017$ ).

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 as formas 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<sup>1</sup>. 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  $> 50.000/\text{mm}^3$  para realização do procedimento, estando frequentemente indicado uso de imunoglobulina humana ou corticosteroides para elevação da contagem plaquetária no pré-operatório.

## 8.2 ADULTOS

### 8.2.1 TRATAMENTO INICIAL

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 no 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<sup>7</sup>. A maioria dos pacientes (cerca de 85% da amostra estudada) apresentou evolução bastante favorável, com hospitalizações infrequentes.

Os pacientes com plaquetopenia leve a moderada ( $> 30.000\text{-}50.000/\text{mm}^3$ ) e assintomática tendem a ter um curso benigno da doença, sem necessidade de tratamento<sup>7,34</sup>. 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 ( $< 20.000/\text{mm}^3$ ) ou com sangramentos.

#### 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<sup>35</sup> em adultos com primeiro episódio de PTI e contagens plaquetárias  $< 20.000/\text{mm}^3$ , mostrando respostas favoráveis em mais de 85% dos casos.

Os corticosteroides estão indicados no tratamento inicial de adultos com plaquetopenia grave ( $< 20.000/\text{mm}^3$ ) 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<sup>36</sup>, 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  $> 150.000/\text{mm}^3$  e parcial se  $> 50.000/\text{mm}^3$ . 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<sup>37</sup>, publicado por Jacobs e colaboradores<sup>37</sup>, 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  $> 50.000/\text{mm}^3$  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<sup>38</sup>, envolvendo 37 adultos com PTI. A resposta era avaliada no dia 4, sendo considerados respondedores os pacientes com plaquetas  $> 80.000/\text{mm}^3$  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  $< 20.000/\text{mm}^3$ , sem tratamento prévio<sup>39</sup>. 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  $> 50.000/\text{mm}^3$ . O grupo tratado com imunoglobulina humana apresentou um número de dias com contagens de plaquetas  $> 50.000/\text{mm}^3$  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 1mg/kg/dia por 14 dias) no tratamento inicial de adultos com PTI, em estudo conduzido por George e colaboradores<sup>40</sup>, 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.

### 8.2.2 ESPLENECTOMIA

Nos pacientes com falha aos corticosteroides e à imunoglobulina humana, 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.

Esplenectomia é também a opção terapêutica a PTI aguda refratária e 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%<sup>41</sup>.

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  $> 50.000/\text{mm}^3$  devem ser atingidas para realização da cirurgia, podendo ser utilizada imunoglobulina humana ou corticosteroides em doses elevadas para elevação das contagens.



### 8.2.3 DOENÇA REFROTÁRIA

Inexiste consenso em relação à definição e ao tratamento da PTI refratária. Um comitê internacional de especialistas<sup>42</sup> a definiu como:

- presença de plaquetopenia persistente e grave ( $< 50.000/\text{mm}^3$ );
- 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<sup>43</sup>.

A revisão sistemática publicada por Vesely e colaboradores<sup>44</sup> 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  $< 50.000/\text{mm}^3$ . 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.

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  $< 30.000/\text{mm}^3$  ( $n = 53$ ), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 66% e 19%. Já no subgrupo de pacientes com  $< 10.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$  ( $n = 16$ ), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 75% e 25%, não havendo pacientes não respondedores nas séries relatadas.

Ciclofosfamida foi utilizada num total de 83 pacientes que preenchem 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  $< 30.000/\text{mm}^3$  ( $n = 28$ ), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 29% e 39%. Já no subgrupo com contagem de plaquetas  $< 10.000/\text{mm}^3$  ( $n = 20$ ), as taxas de resposta parcial e completa foram, respectivamente, 35% e 40%, com 25% dos pacientes não apresentando resposta ao tratamento.

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  $< 30.000/\text{mm}^3$  ( $n = 52$ ) e  $< 10.000/\text{mm}^3$  ( $n = 15$ ), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 71% e 93%. Não houve pacientes com resposta completa nesses subgrupos.

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  $< 30.000/\text{mm}^3$  ( $n = 34$ ) e  $< 10.000/\text{mm}^3$  ( $n = 8$ ), as taxas de resposta parcial foram, respectivamente, 50% e 63%. No subgrupo com contagens de plaquetas  $< 30.000/\text{mm}^3$ , a taxa de resposta completa foi 9%.

Estudo observacional publicado por Schiavotto e colaboradores<sup>42</sup> 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<sup>43</sup> 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<sup>45-47</sup> com período curto de acompanhamento clínico. Por outro lado o medicamento está associado com eventos adversos graves, como tromboembolia venosa, e sua segurança a longo prazo é desconhecida, por estas razões não se recomenda seu uso, até que estudos de longo prazo estejam disponíveis na literatura científica.

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. 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.

### 8.3 FÁRMACOS

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Dexametasona: ampolas de 4 mg/ml e 10 mg/ml; 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 50, 100, 200 mg
- Vincristina: frasco-ampola de 1 mg/ml

### 8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

#### 8.4.1 CRIANÇAS E ADOLESCENTES

- **Prednisona:** 1 mg/kg/dia, por via oral, com redução progressiva da dose após adequada resposta terapêutica
- **Dexametasona:** 20 mg/m<sup>2</sup>/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 < 20.000/mm<sup>3</sup>)
- **Azatioprina:** 2 mg/kg/dia, por via oral, diariamente
- **Ciclofosfamida:** 50-100 mg/m<sup>2</sup>, por via oral, diariamente
- **Vincristina:** 1,4 mg/m<sup>2</sup> (até a dose máxima de 2 mg), por via intravenosa, 1 vez por semana, por 4 semanas consecutivas a cada 6 semanas



### 8.4.2 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  $< 20.000/\text{mm}^3$ )
- **Azatioprina:** 150 mg/dia, por via oral, diariamente
- **Ciclofosfamida:** 50-100 mg/m<sup>2</sup> ou 150 mg, por via oral, diariamente
- **Danazol:** 400-800 mg/dia, por via oral, diariamente
- **Vincristina:** 1,4 mg/m<sup>2</sup> (até a dose máxima de 2 mg), por via intravenosa, 1 vez por semana, por 4 semanas consecutivas a cada 6 semanas

### 8.4.3 SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA

Ver o item 7.1.

### 8.5 TEMPO DE TRATAMENTO

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  $> 30.000/\text{mm}^3$  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  $< 20.000/\text{mm}^3$ .

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  $> 30.000/\text{mm}^3$  por mais de 6 meses (dependendo do seu histórico e do número de linhas terapêuticas utilizadas), pode-se considerar a suspensão temporária do tratamento.

### 8.6 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 foram  $< 10.000/\text{mm}^3$ . 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 foram  $< 10.000/\text{mm}^3$ . 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 ( $> 30.000/\text{mm}^3$ ) 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  $< 10.000/\text{mm}^3$ . 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  $> 20.000/\text{mm}^3$ , 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 de transaminases 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  $3.000$ - $4.000/\text{mm}^3$ , 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  $2.000$ - $3000/\text{mm}^3$  ou os neutrófilos entre  $1.000$ - $1.500/\text{mm}^3$ , sugere-se redução de 50% da dose. Se as contagens de leucócitos forem  $< 2.000/\text{mm}^3$  ou as de neutrófilos forem  $< 1.000/\text{mm}^3$ , 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  $< 2.500$ - $3.500/\text{mm}^3$ , deve ser realizada redução da dose em 25%. Na ocorrência de leucometria entre  $2.000$ - $2.500/\text{mm}^3$ , deve ser realizada redução da dose em 50%. O medicamento deve ser suspenso temporariamente se a contagem de leucócitos estiver  $< 2.000/\text{mm}^3$ , 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, HDL 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 transaminases (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  $3.000$ - $4.000/\text{mm}^3$ , 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  $2.000$ - $3.000/\text{mm}^3$  ou os neutrófilos encontrarem-se entre  $1.000$ - $1.500/\text{mm}^3$ , sugere-se redução da dose em 50%. Nos casos em que a contagem de leucócitos for  $< 2.000/\text{mm}^3$  ou a de neutrófilos  $< 1.000/\text{mm}^3$ , 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. Portadores de púrpura trombocitopênica idiopática 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;83:83-9.
3. Cooper N, Bussel J. The pathogenesis of immune thrombocytopaenic purpura. *Br J Haematol* 2006;133:364-74.
4. Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Pediatr* 2002;141:683-8.
5. Zeller B, Rajantie J, Hedlund-Treutiger I, et al. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura in the Nordic countries: epidemiology and predictors of chronic disease. *Acta Paediatr* 2005;94:178-84.
6. Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1995;98:436-42.
7. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-54.
8. George JN. Clinical manifestations and diagnosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. In: Landaw SA, ed. 18.2 ed: UpToDate; 2010.
9. George JN. Treatment and prognosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. In: Landaw SA, ed.: UpToDate; 2010.
10. Marti-Carvajal AJ, Pena-Martí GE, Comunian-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: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;18:1301-14, viii.
12. Medeiros D, Buchanan GR. Current controversies in the management of idiopathic thrombocytopenic purpura during childhood. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:757-72.
13. Neunert CE, Buchanan GR, Imbach P, et al. Severe hemorrhage in children with newly diagnosed immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008;112:4003-8.
14. Rosthoj S, Hedlund-Treutiger I, Rajantie J, et al. Duration and morbidity of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura in children: A prospective Nordic study of an unselected cohort. *J Pediatr* 2003;143:302-7.
15. Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-7.
16. Treutiger I, Rajantie J, Zeller B, Henter JI, Elinder G, Rosthoj S. Does treatment of newly diagnosed idiopathic thrombocytopenic purpura reduce morbidity? *Arch Dis Child* 2007;92:704-7.
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;36:572-8.

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;6:355-61.
19. Sartorius JA. Steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Preliminary results of a randomized cooperative study. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984;6:165-9.
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;71:1165-9.
21. Albayrak D, Islek I, Kalayci AG, Gurses N. Acute immune thrombocytopenic purpura: a comparative study of very high oral doses of methylprednisolone and intravenously administered immune globulin. *J Pediatr* 1994;125:1004-7.
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;24:540-4.
23. Benesch M, Kerbl R, Lackner H, 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;25:797-800.
24. Blanchette VS, Luke B, Andrew M, 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;123:989-95.
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;45:295-300.
26. Fujisawa K, Iyori H, Ohkawa H, 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;72:376-83.
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;25:139-44.
28. Ozsoylu S, Sayli TR, Ozturk G. Oral megadose methylprednisolone versus intravenous immunoglobulin for acute childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 1993;10:317-21.
29. Rosthoj 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;85:910-5.
30. Shahgholi E, Vosough P, Sotoudeh K, et al. Intravenous immune globulin versus intravenous anti-D immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura. *Indian J Pediatr* 2008;75:1231-5.
31. Tarantino MD, Young G, Bertolone SJ, 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;148:489-94.
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;147:521-7.
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;115:46-52.
34. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003;122:966-74.
35. Cheng Y, Wong RS, Soo YO, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 2003;349:831-6.





36. 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;82:1415-21.
37. 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;97:55-9.
38. 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;107:716-9.
39. Godeau B, Chevret S, Varet B, 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;359:23-9.
40. George JN, Raskob GE, Vesely SK, 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;74:161-9.
41. 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;84:743-8.
42. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, 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;113:2386-93.
43. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008;143:16-26.
44. 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;140:112-20.
45. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, Kloczko J, Hassani H, Mayer B, Stone NL, Arming M, Provan D, Jenkins JM. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47
46. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Psaila B, Kovaleva L, Salama A, Jenkins JM, Roychowdhury D, Mayer B, Stone NL, Arming M. *Lancet* 2009;373:641-48
47. Cheng G, Saleh MN, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arming M, Stone NL, Bussel JB. *Lancet* 2010; publicado online em 24 de agosto de 2010.

## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Azatioprina, Ciclofosfamida, Danazol, Imunoglobulina Humana e Vincristina

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, imunoglobulina humana e vincristina**, 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 importantes;
- aumento da contagem total de plaquetas.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso de ciclosporina e imunoglobulina humana na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- ciclofosfamida e vincristina não devem ser usadas durante a gestação pelo risco de má formação do feto;
- 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 está contraindicado para gestantes ou mulheres planejando engravidar;
- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos (retinopatia), falta de ar, pressão baixa;
- efeitos adversos da ciclofosfamida: náuseas, 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, náuseas, 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);
- efeitos adversos da vincristina: queda de cabelo, formigamentos, dificuldades de coordenação dos movimentos, prisão de ventre, dor abdominal, cólicas, vômitos, diarreia, dificuldade para urinar, perda de peso, febre, dor de cabeça, feridas na boca;
- 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 ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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



- Meu tratamento constará do seguinte medicamento:
- azatioprina
  - ciclofosfamida
  - danazol
  - imunoglobulina humana
  - vincristina

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: _____			

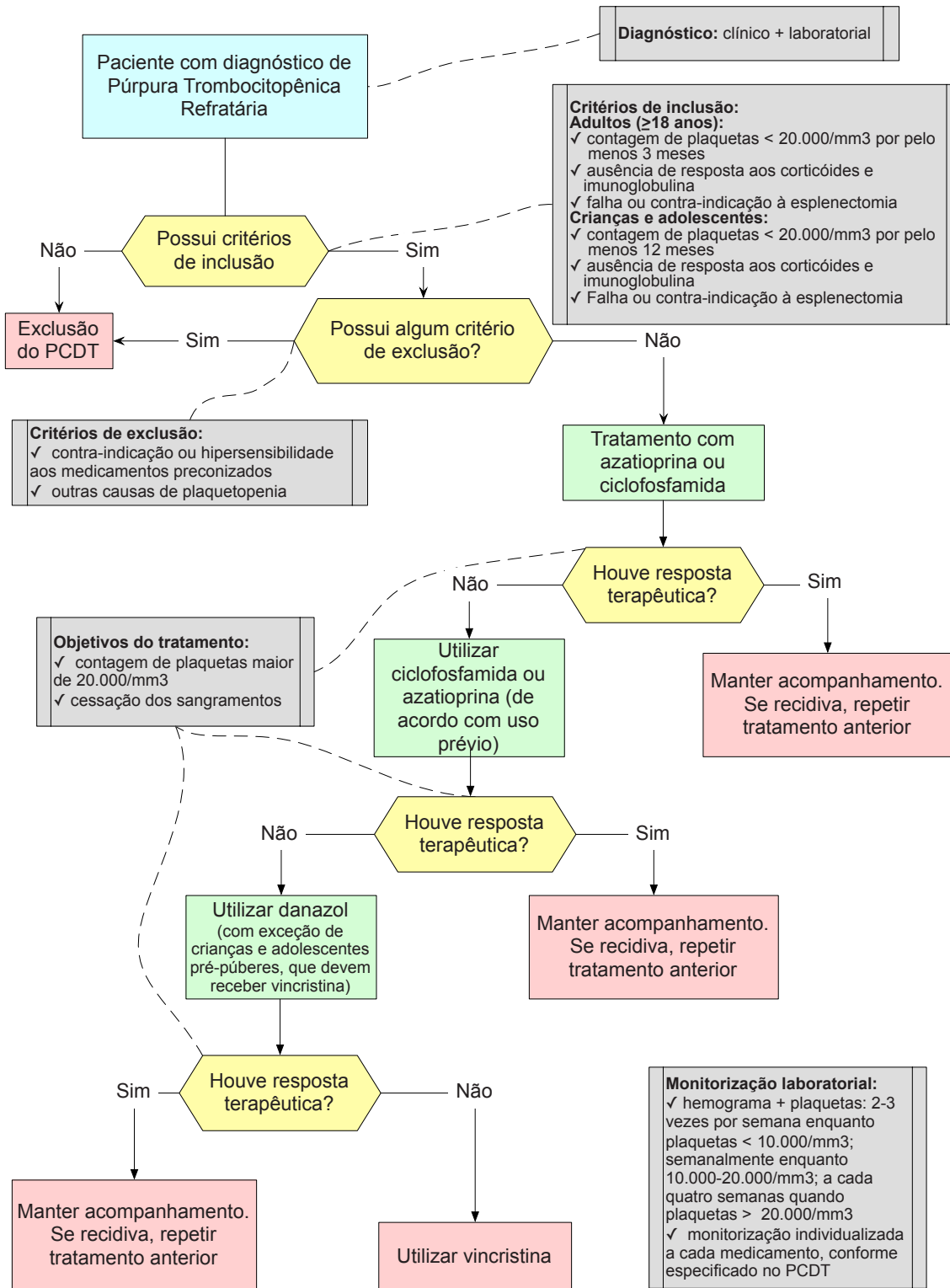
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota 1: 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.

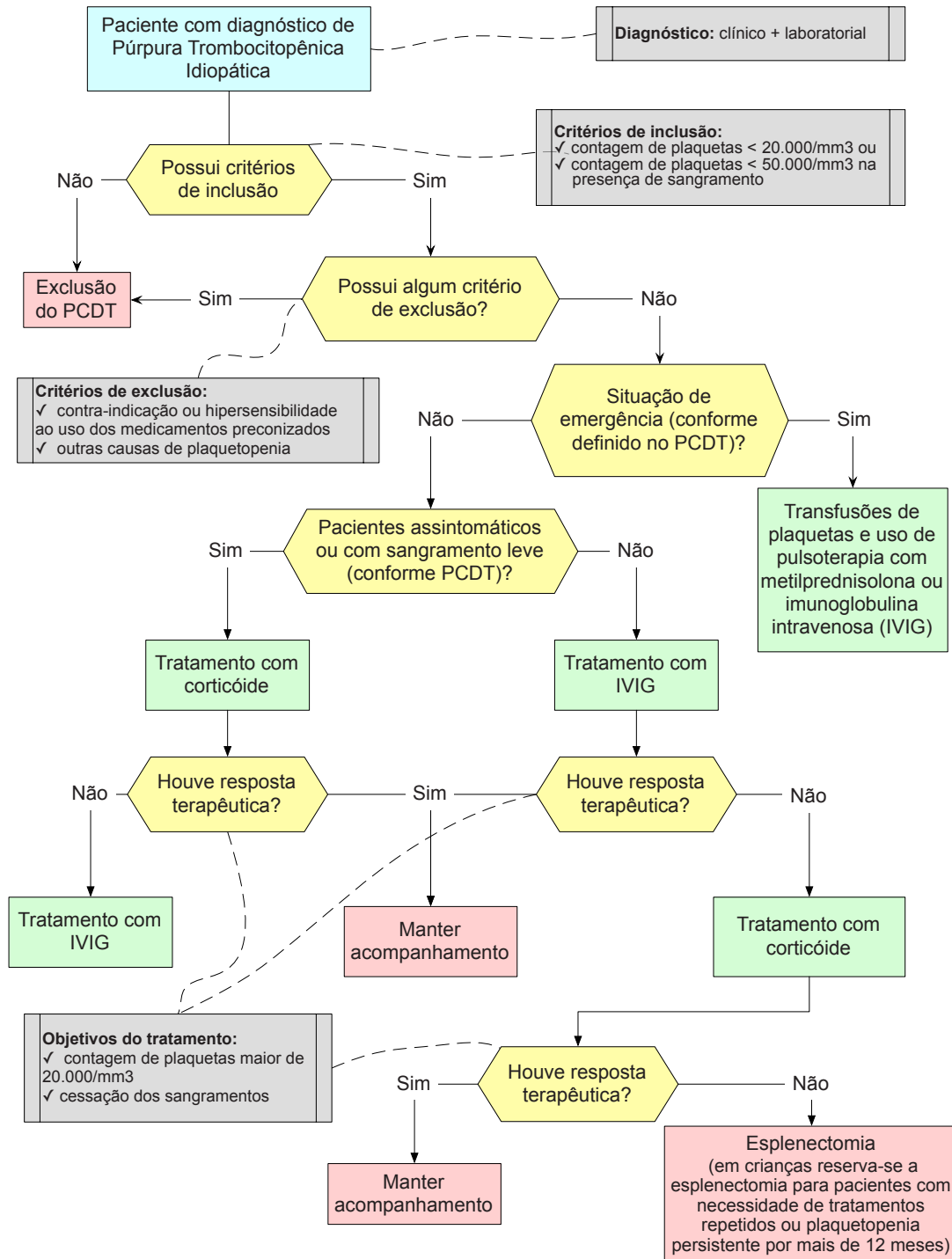
Nota 2: A administração intravenosa de vincristina pode ser contemplada pelo procedimento 03.03.02.006-7 – TRATAMENTO DE DEFEITOS DA COAGULAÇÃO, PÚRPURA E OUTRAS AFECÇÕES HEMORRÁGICAS, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS, que é compatível com o código D69.3 – Púrpura Trombocitopênica Idiopática, da CID-10.



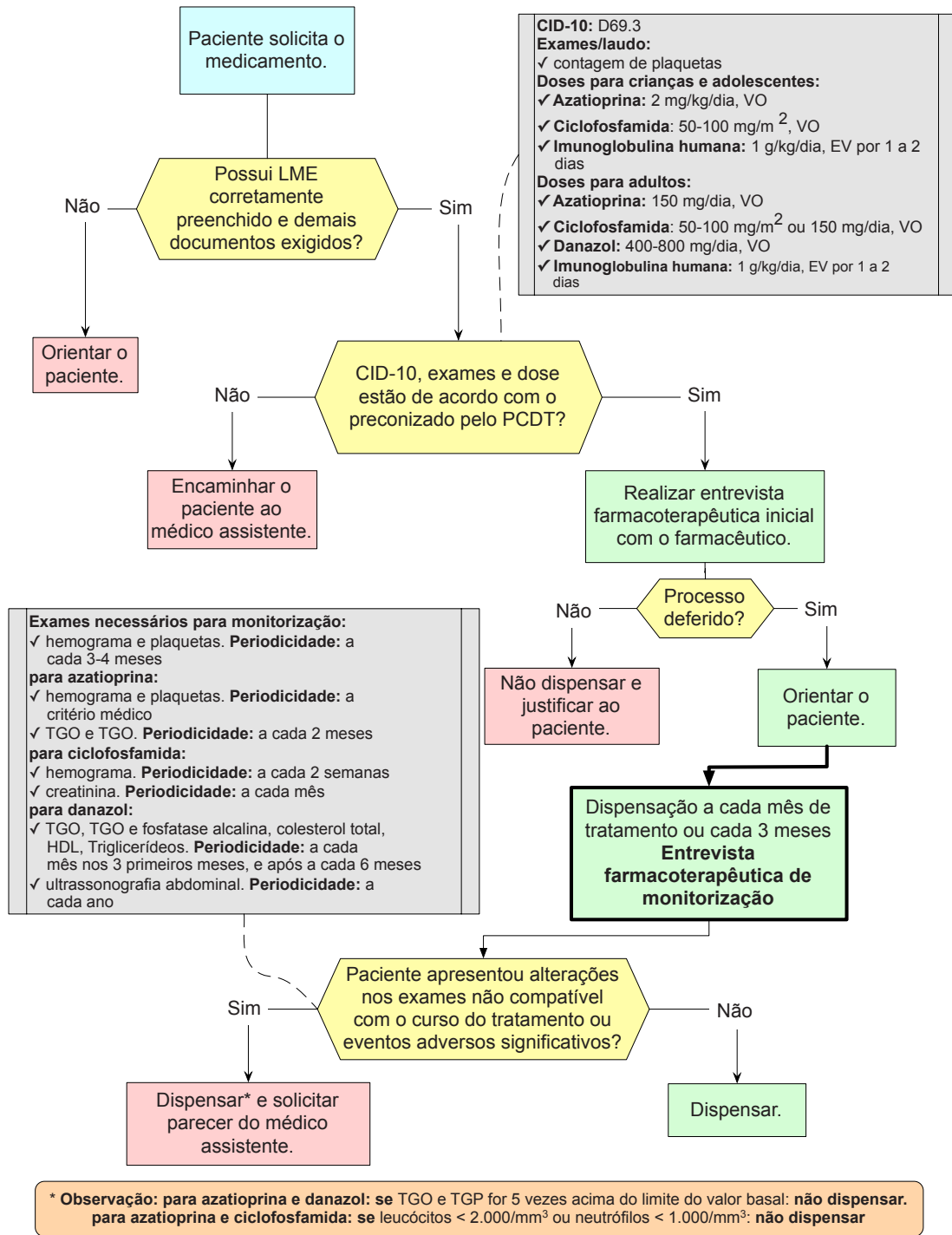
# Fluxograma de Tratamento Púrpura Trombocitopênica Idiopática



## Fluxograma de Tratamento Púrpura Trombocitopênica Idiopática Refratária



## Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Ciclofosfamida, Danazol e Imunoglobulina humana Púrpura Trombocitopênica



## Ficha Farmacoterapêutica Púrpura Trombocitopênica Idiopática

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Qual a idade do 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
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

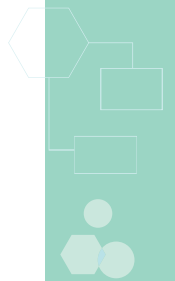
sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### Exames laboratoriais\*

Exames	Inicial						
Data prevista							
Data							
Plaquetas							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
TGO							
TGP							
Fosfatase alcalina							
Creatinina							
Colesterol total							
HDL							
Triglicerídios							

\* Os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento



- 3.1 Houve alterações significativas nos exames laboratoriais?  
 não → Dispensar  
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente
- 3.2 Realizou ultrassonografia (a cada ano)?  
 não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente  
 sim → Dispensar
- 3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos? (preencher Tabela de Eventos Adversos)  
 não → Dispensar  
 sim → Passar para a pergunta 3.4
- 3.4 Precisa de avaliação do médico assistente com relação ao evento adverso?  
 não → Dispensar  
 sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

**TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS**

Data da Entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♣Conduta

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

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

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



**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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

## Guia de Orientação ao Paciente Azatioprina, Ciclofosfamida, Danazol e Imunoglobulina Humana

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA**.

### 1 DOENÇA

- A púrpura trombocitopênica idiopática é uma doença imunológica caracterizada pela diminuição do número das plaquetas no sangue (trombocitopenia).
- Em muitos casos, a doença não apresenta sintomas. Pode ocorrer o aparecimento de hemorragias/sangramentos. Também pode haver fortes dores nas pernas junto com as hemorragias e o paciente pode ficar inchado, havendo aumento de peso.

### 2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos não curam, porém controlam a doença, com aumento da contagem das plaquetas e com a parada dos sangramentos.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

- Azatioprina, ciclofosfamida e danazol devem ser guardados protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve o medicamento embalagem original.
- Imunoglobulina humana deve ser guardada na geladeira (entre 2-8°C), porém não deve ser congelado.

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### **Azatioprina, ciclofosfamida, danazol:**

- Tome os comprimidos, drágeas ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência 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-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

#### **Imunoglobulina humana:**

- 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, tais como dor no local de aplicação, dor de cabeça, náuseas, vômitos, cansaço, reações alérgicas, diarreia, dor abdominal, febre.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.





## 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

## 7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: hemograma e plaquetas. Periodicidade: a cada 3-4 meses

E ainda de acordo com o medicamento:

- para azatioprina: hemograma e plaquetas, com intervalo de realização a critério médico; TGO e TGO a cada 2 meses
- para ciclofosfamida: hemograma a cada 2 semanas; creatinina a cada mês
- para danazol: TGO, TGO e fosfatase alcalina, colesterol total, HDL, triglicérides a cada mês nos 3 primeiros meses, e após a cada 6 meses; ultrassonografia abdominal a cada ano

## 8 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 9 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

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

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

# Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo

Portaria SAS/MS nº 717, de 17 de dezembro de 2010



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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 metanálises e ensaios clínicos randomizados.

No Embase, foi utilizada a estratégia de busca '*polycystic ovary disease*' AND (*goserelin* OR *leuprorelin* 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 metanálises 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 de interesse: 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.

## 2 INTRODUÇÃO

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%<sup>1-3</sup>.

Padrão familiar ocorre 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<sup>4</sup>.

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<sup>5</sup>.

Várias são as anormalidades menstruais que podem ocorrer em decorrência do quadro de oligo

**Consultores:** Andry Fiterman Costa, Poli Mara Spritzer, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

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)<sup>5</sup>.

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<sup>6</sup>.

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<sup>5</sup>.

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<sup>5,7</sup>.

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)<sup>8</sup>.

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<sup>8</sup>. 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<sup>8,9</sup>. 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<sup>8</sup>. 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, medicações, inanição ou excesso de uso de glicocorticoides<sup>9</sup>.

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<sup>10</sup>. 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<sup>11</sup>. Além disso, a hiperprolactinemia *per se* está associada a aumento de androgênios adrenais<sup>12</sup>.

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<sup>5</sup>, os quais, entretanto, são vistos em uma série de outras situações: em 92% das mulheres com hirsutismo idiopático<sup>13</sup>; em 87% das mulheres com oligomenorreia<sup>13</sup>; em 82% das mulheres pré-menopáusicas com diabetes melito tipo 2<sup>14</sup>; em 83% das mulheres com hiperplasia adrenal congênita<sup>15</sup>; em 40% das mulheres com história de diabetes melito gestacional<sup>16</sup>; em 26% das mulheres com amenorreia<sup>13</sup>; e em 3% de mulheres saudáveis<sup>17</sup>. 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 gestações<sup>5</sup>. Ocorre, ainda, maior incidência de abortamentos precoces<sup>18</sup>.

Embora não haja estudos controlados que determinem a incidência de obesidade em pacientes com SOP, autores estimam que pelo menos 50% delas sejam obesas<sup>5</sup>. Embora sejam mais frequentes em obesas, resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória podem ocorrer também em mulheres com peso normal<sup>19</sup>.

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.

### 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*). São eles<sup>5</sup>:

- 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<sup>20</sup>, 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);
- aparência policística dos ovários à ultrassonografia pélvica (volume ovariano acima de 10 cm<sup>3</sup> 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<sup>21</sup>. 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<sup>22</sup>.

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<sup>8</sup>;
- 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. 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%<sup>23-25</sup>. 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<sup>26</sup>. 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<sup>8,27</sup>.

Na avaliação de hirsutismo, sugere-se a utilização de escores como o desenvolvido por Ferriman e Gallwey<sup>28</sup>, 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



cutis para definir hirsutismo – apenas 5% das mulheres pré-menopáusicas apresentam escore superior a 8<sup>o</sup>. 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<sup>29</sup>.

Os exames listados a seguir 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.

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 deidroepiandrosterona (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 de tratamento de pacientes que apresentarem um dos critérios a seguir discriminados:

- diagnóstico de SOP (NIH) com irregularidade menstrual e sinais clínicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, alopecia, acne) ou hiperandrogenemia (níveis séricos aumentados de testosterona); Foi escolhida a definição diagnóstica do NIH por ser mais específica do que a do Consenso de Rotterdam ou *Androgen Excess & PCOS Society*.
- diagnóstico de hirsutismo idiopático com ciclos regulares e ovulatórios, hirsutismo isolado e ausência de ovários policísticos à ultrassonografia pélvica.

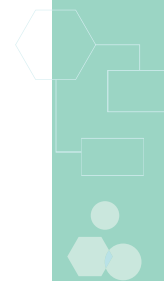
## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento 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 exceção de hiperplasia adrenal congênita conforme PCDT específico do MS.

Pacientes gestantes ou que apresentem hipersensibilidade conhecida aos medicamentos serão também excluídas.

## 7 TRATAMENTO

O tratamento da SOP 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.



## 7.1 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<sup>30</sup>.

### Anticoncepcionais orais (ACOs)

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<sup>30</sup>.

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<sup>30</sup>. 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 cíclica, embora o tratamento com estrogênios possa ser necessário. Nestas situações, estrogênio pode ser administrado na forma de ACOs (1 comprimido 3 a 4 vezes ao dia), dando-se preferência para as formulações com alta concentração de estrogênios<sup>30</sup>. A paciente deve ser orientada sobre a possibilidade de ocorrência de grande sangramento e cólicas quando o tratamento for interrompido. Após, o tratamento com ACOs cíclicos deve ser realizado para prevenção de sangramento disfuncional.

Entre as desvantagens do uso de ACOs 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<sup>30</sup>. ACOs 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 ACOs deve ser feito com cautela<sup>31</sup>. Da mesma forma, ACOs devem ser evitados em pacientes hipertensas, com hipertrigliceridemia ou diabetes.

### Progestogênios

Se usados isoladamente e 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<sup>31</sup>. 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 ACOs.

### Metformina

Demonstrou pequeno benefício na regularização dos ciclos menstruais quando comparada com placebo em pacientes com SOP, em metanálise recentemente publicada<sup>32</sup>. Comparada com ACOs, metformina foi menos eficaz na regularização dos ciclos menstruais em outra metanálise<sup>33</sup>.

No entanto, metformina é uma opção de segunda linha no tratamento do distúrbio menstrual nas pacientes com contraindicação ao uso de pílula e com alterações metabólicas, isoladas ou associadas ao progestogênio.

### Agonistas do GnRH

Embora apresentem ação antigonadotrófica similar à dos ACOs 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 ACOs ou progestogênios, metformina e antiandrogênios em diferentes associações. Pacientes que não recebem ACOs devem ter contracepção garantida por outros métodos.

### **HIRSUTISMO E ACNE**

O tratamento endocrinológico do hirsutismo e seus equivalentes – acne e padrão de alopecia, por exemplo – deve ser realizado em conjunto com tratamentos dermatológicos<sup>30</sup> (conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Acne Grave), dentre os quais 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<sup>29,30</sup>.

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<sup>29,34</sup>.

### **ACOs**

São efetivos em pacientes com SOP típica, nas quais o hiperandrogenismo é de origem predominantemente ovariana, sendo considerados a primeira estratégia de terapia hormonal<sup>29</sup>. Os ACOs diminuem os níveis plasmáticos de testosterona por reduzirem os níveis de gonadotrofinas séricas, aumentarem a globulina ligadora de gonadotrofinas (globulina ligadora da testosterona) e diminuiriam modestamente os níveis de sulfato de deidroepiandrosterona<sup>29,30</sup>. O uso de ACOs previne a transformação de unidades pilosebáceas em pelos terminais, o que ocorre com a exposição androgênica. A adequação da supressão androgênica pode ser vista já na terceira semana de tratamento<sup>29</sup>, 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 desogestrel, gestodeno, norgestimato e drospirenona, podem apresentar menos efeitos androgênicos em termos de perfil lipídico e ser mais efetivos no controle do hirsutismo<sup>29</sup>. Em um estudo comparativo entre ACOs contendo ciproterona e desogestrel, os resultados mostraram efeito semelhante sobre androgênios séricos e escore de hirsutismo de Ferriman-Galway<sup>35</sup>. Entretanto, outros trabalhos verificaram que o acetato de ciproterona tem maior potência antiandrogênica entre os progestogênios<sup>36</sup>, e pesquisas mais recentes<sup>37</sup> 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<sup>38</sup>. 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<sup>34</sup>. Apesar destas possíveis vantagens, ainda não existem evidências de que ACOs 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 pilosebácea a pelo terminal induzida por androgênio<sup>29</sup>. 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 ACOs. Caso sejam utilizados isoladamente, é necessária a prevenção da gestação em mulheres com vida sexual ativa, pois podem acarretar efeitos sobre o feto<sup>30,34</sup>. 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<sup>34</sup>. 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<sup>39</sup>. O efeito adverso mais comum, irregularidade menstrual, pode ser controlado pela coadministração de ACO ou pelo uso cíclico isolado em 21 dias por mês<sup>29</sup>.

### Acetato de ciproterona

É um progestogênio com atividade antiandrogênica efetiva no tratamento do hirsutismo tanto isoladamente quanto em combinação com ACOs. 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 triptorrelina e com flutamida, ficou demonstrada redução no escore de hirsutismo de 25% no terceiro mês de tratamento, chegando a 33% no nono mês<sup>40</sup>. 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%)<sup>41</sup>. No trabalho de Castelo-Branco e colaboradores<sup>42</sup>, triptorrelina 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 antiandrogênios 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<sup>43</sup>. 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%<sup>44</sup>.

Assim, pela eficácia semelhante dos antiandrogênios no tratamento do hirsutismo e pela maior segurança da espironolactona, ela é o representante antiandrogênico recomendado como primeira opção do grupo, exceto quando contraindicada.

### Análogos do GnRH

Apresentam eficácia muito inferior à dos antiandrogênios e ACOs na redução de pelos<sup>40,42,45-48</sup>. Acarretam, também, deficiência estrogênica e maior risco para osteoporose, o que torna necessário associar estrógenos ou ACOs, 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<sup>49,50</sup>. 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 metformina<sup>51,52</sup> e, no passado, troglitazona<sup>53,54</sup>, 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<sup>55</sup>, embora outro trabalho, que avaliou 14 pacientes, não tenha demonstrado melhora da hiperinsulinemia e do hiperandrogenismo com o uso de metformina por 12 semanas<sup>56</sup>. Em uma análise de 11 meninas com SOP que eram oligomenorreicas, a administração de metformina resultou em ciclos menstruais regulares em 10<sup>51</sup>. Seu benefício clínico é mais evidente para pacientes que efetivamente diminuem de peso<sup>57</sup>. 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<sup>54</sup>. 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 antiandrogênios<sup>58</sup>.





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<sup>32</sup>. Outra meta-análise não registrou diferenças no peso ou na glicemia de mulheres tratadas com ACOs ou metformina<sup>33</sup>. 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 androgênios com o emprego do ACO, sendo que ambos, quando associados, foram mais eficazes no tratamento do hirsutismo<sup>59</sup>. Várias outras meta-análises apresentam resultados semelhantes<sup>33,60-65</sup>.

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 ACOs 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<sup>66</sup>.

## 7.2 FÁRMACOS

- **Anticoncepcionais hormonais:**
  - Etinilestradiol mais levonorgestrel: comprimidos de 0,03 mg + 0,15 mg.
  - Noretisterona: comprimidos de 0,35 mg.
- **Antiandrogênios:**
  - Espironolactona: comprimidos de 25 e 100 mg.
  - Acetato de ciproterona: comprimidos de 50 mg.
- **Metformina:** comprimidos de 500 e 850 mg.

## 7.3 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Anticoncepcionais hormonais:**
  - Etinilestradiol mais levonorgestrel: comprimidos de 0,03mg + 0,15 mg 1 comprimido ao dia por 21 dias/mês.
  - Noretisterona: comprimidos de 0,35 mg 1 comprimido ao dia por 21 dias/mês.
- **Antiandrogênios:**
  - Espironolactona: dose de 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 ou 50 mg/dia, por via oral, no esquema 21/7, ou 100 mg do 1º ao 10º dia do ciclo “menstrual” em associação com ACO no esquema 21/7.
- **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.

## 7.4 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<sup>67</sup>. 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.

## 7.5 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 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 de transaminases (aminotransferases) e de bilirrubinas é recomendada antes do início do tratamento com ciproterona e, após, a cada 3 a 6 meses. Elevações 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.

### 8.1 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 <sup>30</sup>.

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<sup>30</sup>.

## 9 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com suspeita de SOP devem ser encaminhadas a um serviço especializado em Ginecologia ou Endocrinologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no protocolo de tratamento.

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

## 10 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

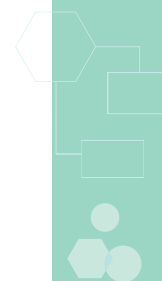
## 11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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, Tsiateli 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, Shamonki 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, Coullin 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. Vandembroucke 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**.

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

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

- 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 primeiros 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.

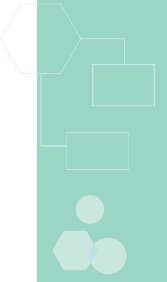
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.



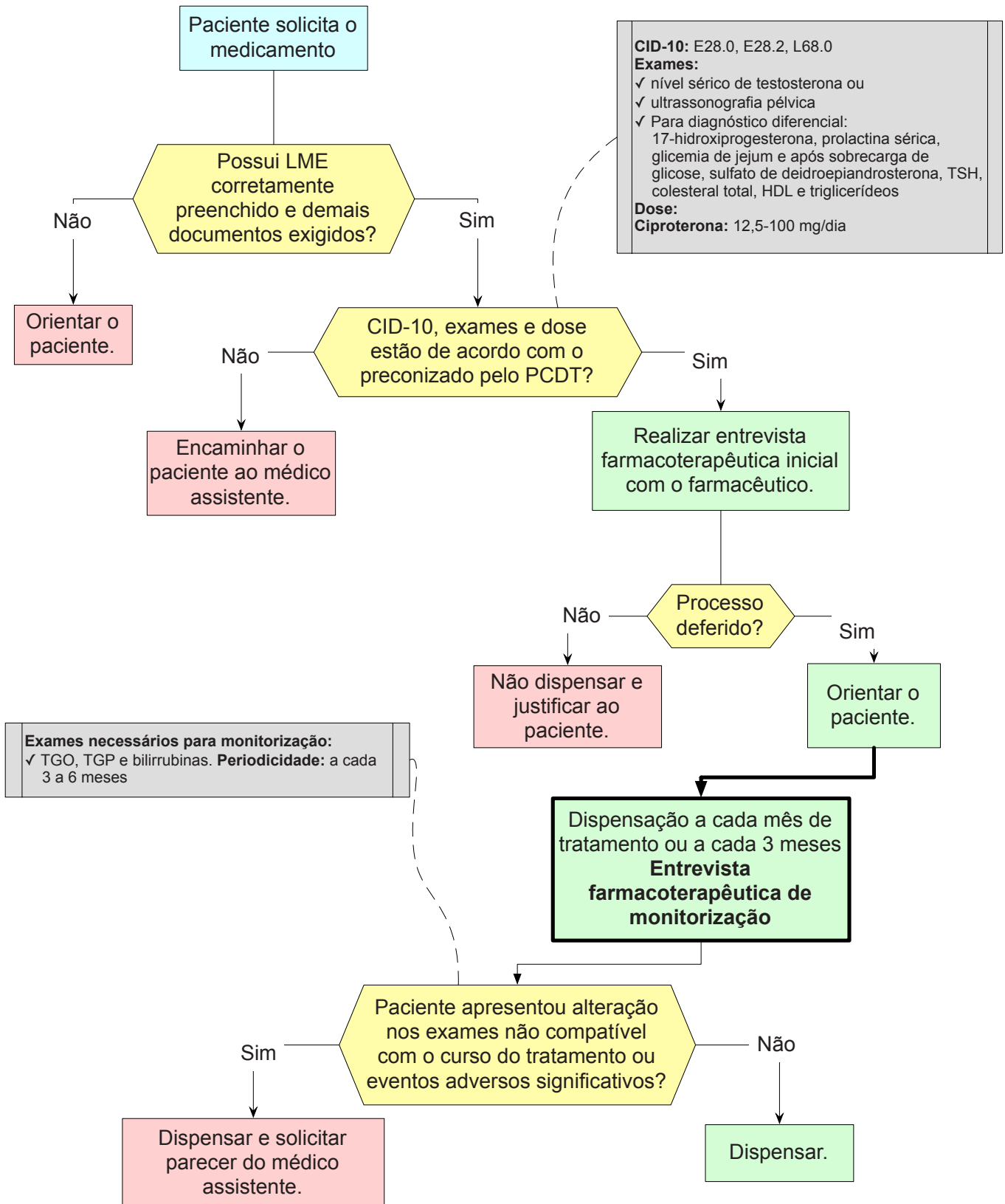
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

**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.

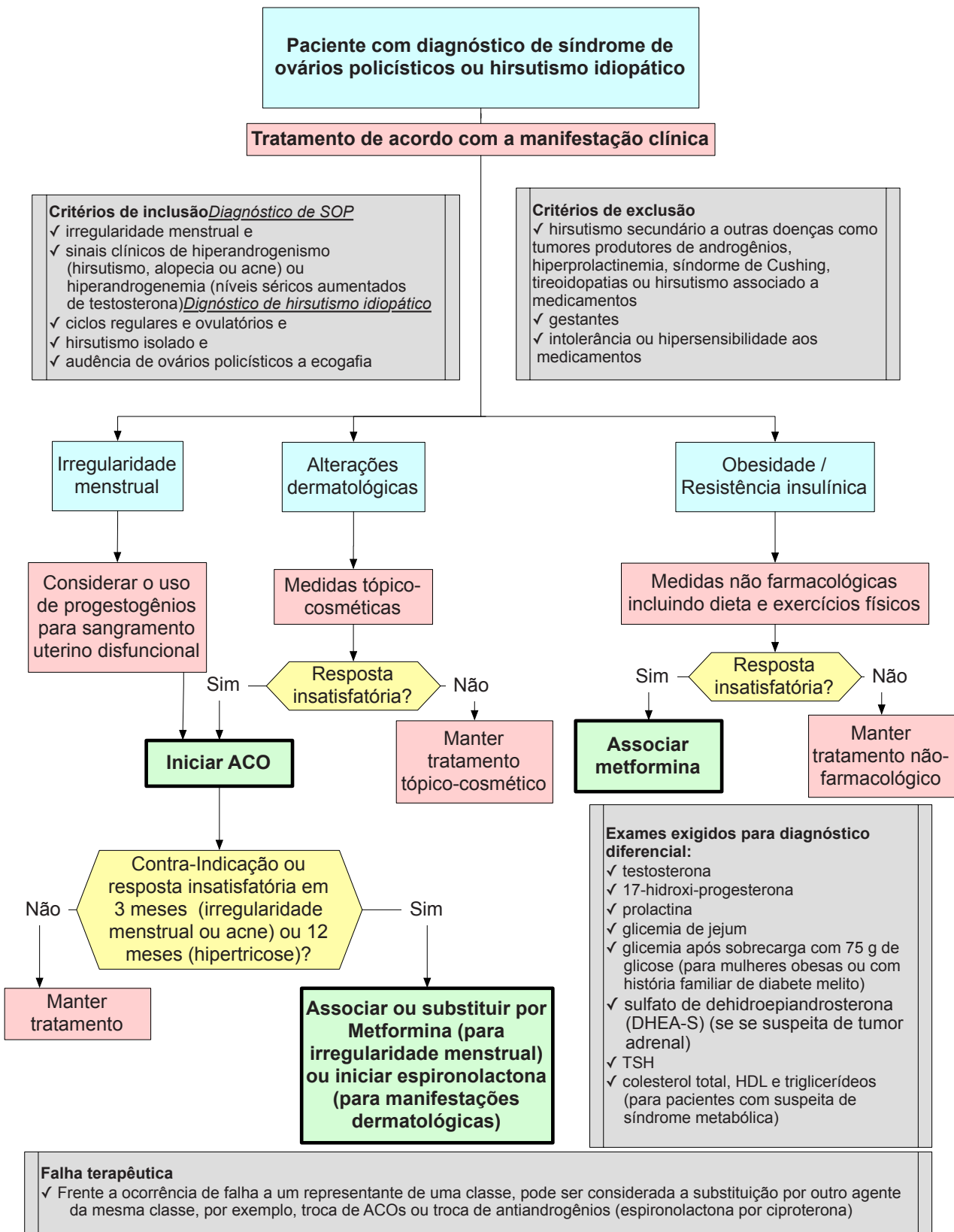




## Fluxograma de Dispensação de Ciproterona Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo



## Fluxograma de Tratamento Síndrome de Ovários Policísticos e Hirsutismo



## Ficha Farmacoterapêutica Síndrome de Ovários Policísticos

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais os tratamentos já realizados para síndrome de ovários policísticos? Quando? \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

2.2 Tem histórico familiar de síndrome de ovários policísticos ou hirsutismo?  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

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
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

sim → Quais? A que medicamentos? \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### Exames laboratoriais

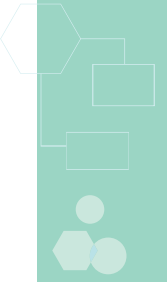
	Inicial	3º mês	6º mês	9º mês	12º mês
Data prevista					
Data					
TGO					
TGP					
Bilirrubinas					



**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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





## Guia de Orientação ao Paciente Ciproterona

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

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

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **SÍNDROME DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS E HIRSUTISMO**.

### 1 DOENÇA

- Síndrome de ovários policísticos é uma doença que afeta as mulheres, sendo caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas incluindo aparecimento de espinhas, queda de cabelo, aumento da quantidade e crescimento de pelos (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 pelos 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-a 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 náuseas, vômitos, 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 ou pelo responsável legal e pelo médico.

### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

### 7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

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

- Receita médica atual
- Cartão Nacional de Saúde ou RG
- Exames: TGO, TGP e bilirrubinas a cada 3-6 meses, conforme orientação médica

**8 EM CASO DE DÚVIDA**

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

**9 OUTRAS INFORMAÇÕES**

---

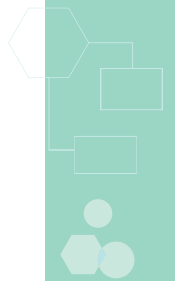
---

---

---

---

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





# Síndrome Nefrótica Primária em Adultos

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



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA 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 do protocolo foram incluídos no texto. Também foi consultado o livro *UpToDate*, versão 17.3, disponível no site [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com) (com acesso em 10/10/2009), bem como livros-texto e artigos não indexados.

## 2 INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica é caracterizada pela presença de proteinúria maciça, edema, hipoproteinemia e dislipidemia<sup>1</sup>. Proteinúria maciça é definida como uma excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m<sup>2</sup> 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)<sup>2,3</sup>.

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 por síndrome nefrótica primária em adultos são GESF (35%) e GNMI (33%)<sup>4</sup>. 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 GNIgA (2,3%)<sup>5</sup>.

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<sup>6,7</sup>.

As principais infecções bacterianas que acometem pacientes nefróticos são peritonite espontânea,

**Consultores:** Francisco José Veríssimo Veronese, José Vanildo Morales, Elvino José Guardão Barros, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

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

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

infecções cutâneas e pneumonia<sup>1,2</sup>. Complicações tromboembólicas, principalmente trombose venosa, são vistas em até 40% dos pacientes adultos<sup>7</sup>. 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<sup>8</sup>.

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<sup>9</sup>.

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<sup>10</sup>.

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<sup>11,12</sup>. 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<sup>11,12</sup>. 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 glomerulosclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular progressivas<sup>13</sup>.

### **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<sup>1,2,6</sup>.

#### **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<sup>6</sup>.

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 maciça: excreção urinária acima de 3,5 g de proteína por 1,73 m<sup>2</sup> 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"<sup>14-17</sup>.

- Hipoproteinemia: albumina sérica abaixo de 3 g/dl.

- Dislipidemia: elevação dos níveis de colesterol total ou do colesterol de baixa densidade (LDL) ou de triglicerídeos, 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.

- 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  $1.500/mm^3$  e linfócitos acima de  $1.000/mm^3$ .

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

### Para uso de prednisona<sup>18-25</sup>

Serão incluídos neste protocolo de tratamento 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  $1,73$  m<sup>2</sup> 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;
- 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 uso de ciclofosfamida<sup>18-25</sup>

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem síndrome nefrótica e pelo menos um dos seguintes critérios:

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com ocorrência de recidivas frequentes, dependência do uso de corticosteroides ou, em alguns casos selecionados, resistência ao tratamento inicial com prednisona (definida pela persistência do edema, hipoalbuminemia, dislipidemia e proteinúria de 24 horas igual ou acima de  $3,5$  g/ $1,73m^2$  de superfície corporal ou IPC igual ou acima de 3 por mais de 6 meses de tratamento com corticosteroide);
- 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<sup>23</sup>;
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e uma forma rapidamente progressiva da glomerulonefrite, com perda rápida da função renal<sup>25</sup>;
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de nefropatia por IgA e uma forma



- rapidamente progressiva da glomerulonefrite, com perda rápida da função renal<sup>25</sup>;
- recidivas freqüentes, resistência ao tratamento com corticosteróide, dependência do corticosteróide ou efeitos colaterais.

#### **Para uso de ciclosporina**<sup>21,23-26</sup>

Serão incluídos neste protocolo de tratamento os pacientes que apresentarem síndrome nefrótica e pelo menos um dos seguintes critérios:

- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulosclerose segmentar e focal (GESF) ou alterações glomerulares mínimas (AGM) com ocorrência de dependência ou, mais frequentemente, resistência ao uso de corticosteroides;
- 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<sup>23,25-28</sup>;
- diagnóstico histopatológico (de material de biópsia renal) de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) e resistência ao tratamento com prednisona<sup>25</sup>;
- recidivas freqüentes, resistência ao tratamento com corticosteróide, dependência do corticosteróide ou efeitos colaterais.

## **6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

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

#### **Para uso de prednisona**

- 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 m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup>;
  - b) neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup>; ou
  - c) plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>.
- 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 especialistas, 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 e anticoagulação no caso de fenômenos tromboembólicos<sup>2,6,7</sup>.



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 imunossuppressores. 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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<sup>19,20</sup>. Em caso de recidiva, pode-se empregar novo curso de corticosteroide. Nos casos de recidivas freqüentes, resistência ao tratamento com corticosteroide, dependência do corticosteroide ou efeitos colaterais que limitem seu uso, estão indicadas ciclosporina ou ciclofosfamida. Em 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<sup>21</sup>. Porém a taxa de recidiva após a suspensão do tratamento foi elevada, em torno de 60%, dado que também foi verificado em outros estudos<sup>19,25</sup>. 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. Outro aspecto clinicamente relevante foi a separação dos casos de GESF secundária a outras doenças (HIV, obesidade mórbida, nefropatia do refluxo, rim único, entre outros) para os quais não está indicada a terapia imunossupressora<sup>25,29</sup>.

#### **Glomerulonefrite membranosa idiopática (GNMI)**

A variabilidade da história natural da glomerulonefrite membranosa 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 metanálise<sup>30-33</sup>.

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<sup>34</sup>. 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<sup>35</sup>. 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<sup>37</sup>. Os mesmos autores compararam posteriormente o uso de clorambucil ou ciclofosfamida em associação com prednisona<sup>22</sup>. 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. Outros estudos, porém, não mostraram benefícios com a utilização de fármacos de ação citotóxica<sup>37,38</sup>. Entretanto, em duas metanálises, a utilização de ciclofosfamida foi associada a maior taxa de remissão, mas não foi observada diferença significativa em relação à preservação da função renal<sup>33,39</sup>.

O uso da ciclosporina em pacientes com glomerulonefrite membranosa sem resposta à terapia com corticosteroide foi avaliado em ensaio clínico randomizado<sup>27</sup>. 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<sup>26</sup> 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<sup>35</sup>.

#### **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<sup>18</sup>. A opção inicial é prednisona, mas, para pacientes adultos, o critério de corticorresistência só fica estabelecido após 16 semanas de tratamento em doses plenas<sup>25</sup>.

Ciclofosfamida e ciclosporina estão indicadas para os casos de recidivas frequentes ou resistência ao tratamento com prednisona<sup>40,41</sup>. 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<sup>25,41,42</sup>.

#### **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<sup>25</sup>.

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<sup>43,44</sup>.

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<sup>45</sup>. Em outro estudo, com 3 anos de seguimento, houve melhora da proteinúria sem evidência de benefício quanto à função renal<sup>46</sup>. Entretanto, a avaliação conjunta dos estudos não mostra um benefício consistente em relação à preservação da função renal<sup>47</sup>, embora possa haver redução do grau de proteinúria. Assim, não é recomendado o uso de AAS e dipiridamol como terapia alternativa ao corticosteroide 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<sup>48,49</sup>.

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, devem ser utilizados imunossuppressores, como citotóxicos, ou um inibidor da calcineurina, como ciclosporina<sup>6,25</sup>.

### **Nefropatia por IgA com síndrome nefrótica (NIgA)**

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<sup>1,2,5,6</sup>. Existem vários protocolos disponíveis para o tratamento<sup>25</sup>, 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 nefropatia por IgA e alterações histológicas leves ao exame histopatológico do material de biópsia<sup>50,51</sup>. 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)<sup>52,53</sup>. 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%<sup>25</sup>. Metanálise recente de estudos controlados comparando corticosteroides com placebo em pacientes com nefropatia por IgA, alguns dos quais com síndrome nefrótica, mostrou que os corticosteroides foram associados com menor proteinúria e menor risco de evolução para IRC avançada<sup>54</sup>. Entretanto, não existem evidências de que o tratamento com corticosteroide seja efetivo quando a perda da filtração glomerular é acima de 50%<sup>25</sup>.

## **8.1 FÁRMACOS**

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 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 ESQUEMA 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.

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).

NIgA: 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) nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide.

GNMI (forma rapidamente progressiva): no esquema de tratamento de 6 meses, associa-se ciclofosfamida à prednisona na dose de 2 a 3 mg/kg/dia por via oral nos meses 2, 4 e 6.

GNMP: 1,5-3 mg/kg/dia por via oral associados a prednisona (0,2 mg/kg/48 horas por 12 semanas) nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide.

NIgA (de progressão rápida): 1,5-3 mg/kg/dia por via oral durante 12 semanas.



- **Ciclosporina**

GESF e AGM: 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 nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide. A duração do tratamento inicial é de 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, reduzindo a uma dose mínima que controle a proteinúria.

GNMI: 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. A duração do tratamento inicial é de 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 reduzindo a uma dose mínima que controle a proteinúria. Se houver recidiva da proteinúria com a interrupção da ciclosporina, deve-se reintroduzir o medicamento.

GNMP (forma rapidamente progressiva): 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. A duração do tratamento é de 4-6 meses ao longo dos quais deverá ser avaliada a resposta ao tratamento.

### 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

- **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: recidivas frequentes - 12 semanas; corticodependência - 12 semanas; corticorresistência - 12 semanas.

GNMP: 12 semanas nos pacientes com recidivas frequentes ou dependência de corticosteroide.

GNMI: 3 meses (meses 2, 4 e 6, intercalados com prednisona).

GNIgA: 12 semanas.

- **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  $\geq 3,5$  g/24 horas ou IPC  $\geq 3$  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 m<sup>2</sup> SC ou IPC abaixo de 0,3) ou redução significativa da proteinúria na resposta parcial (0,3-3,5 g/24h/1,73 m<sup>2</sup> SC ou IPC 0,3-3,5, 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;
- g) os imunossupressores devem ser interrompidos imediatamente se ocorrerem eventos adversos graves relacionados aos imunossupressores.

#### 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

Da 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 através do laboratório melhora da síndrome nefrótica, manter o protocolo de tratamento até completá-lo. Se piora do quadro ou recidiva da síndrome nefrótica nos casos que responderam inicialmente, recomenda-se modificação de dose da droga imunossupressora, associação de uma segunda droga, ou mesmo mudança do tratamento imunossupressor.

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/mm<sup>3</sup>, os neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup> ou as plaquetas abaixo de 100.000/mm<sup>3</sup>, o tratamento deverá ser suspenso. Dosagens de aspartato aminotransferase (AST/TGO) e alanina aminotransferase (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 protocolo de 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

- Nachman PH, Jennette C, Falk RJ. Primary glomerular disease. In: Brenner BM. Brenner & Rector's The Kidney. 8 ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2008. P. 987-1066.
- Glasscock RJ. Syndromes of glomerular diseases. In: Massry SG, Glasscock RJ (ed). Textbook of Nephrology. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Company. 2001, pp. 649-653.
- 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, pp. 1585-1672.
- Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. A comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-32.
- Morales JV, Leal M, Lorentz A, Veronese FJ. Síndrome Nefrótica Primária em Adultos: Estudo de Coorte com Seguimento de 17anos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2008; 30 (supl): 47A.
- JV Morales. Glomerulopatias. In: Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LFS (ed). *Nefrologia, rotinas diagnóstico e tratamento*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed. 2006, p. 189-212.
- Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-11.
- Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993; 63: 249-254.
- Ordóñez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44: 638-42.
- Parikh CR, Gibney E, Thurman JM. The Long-Term Outcome of Glomerular Diseases. In: Schrier RW (ed). *Diseases of the Kidney & Urinary Tract*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007, pp. 1811-59.
- Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (supl 1): 535-41.
- Donadio Jr JV, Torres VE, Velosa JA et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33: 708-15.
- Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L et al. 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). *Kidney Int* 1998; 53: 1209-16.
- 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: 666-672.

15. Morales JV, Vaisbich MH, Heilberg IP et al: Amostras Isoladas Versus Urinas de 24hs: Seu Valor na Prática Clínica: *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2006; vol. XXVIII (Suppl 1): 33-40l.
16. Antunes, VVH, Veronese FJV, Morales JV: Diagnostic accuracy of the protein/creatinine ratio in urine samples to estimate 24-h proteinúria in patients with primary glomerulopathies: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 949-53
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: 436-447.
18. Bargmann JM. Mangement of minimal change lesion glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl 70): S26-32.
19. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recomendations. *Kidney Int* 1999; 55 (supl 70): S26-S32.
20. Meyrier A. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14 (supl 3):74-78.
21. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-26.
22. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-450.
23. Cattran D, Alexopoulos E, Heering P et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with nephrotic syndrome: Workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429-47.
24. Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl 70): S41-6.
25. Kirsztajn GM et al. Diretrizes Brasileiras de Glomerulopatias da Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 2005; 27(2 Supl 1): 1-38.
26. Waldman M, Austin III HÁ. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nature Reviews Nephrology* 2009; 5: 469-77.
27. Cattran DC, Appel GB, Herbert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484-90.
28. Alexopoulos E Papagianni A, Tsamelashvili M, Leontsini M, Memmos D. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3127-32.
29. Morales JV, Veronese FV, Prompt CA. 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. São Paulo: Sarvier. 2008, 182-187
30. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome: a controlled study of short term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301-06.
31. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8-13.
32. Cameron JS, Healy MJ, Adu D. The Medical Research Council trial of short-term high dose alternate prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q J Med* 1990; 74: 133-56.
33. Hogan S, Muller KF, Jennette JC et al. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 862-75.
34. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al. Controlled trial of methylprednisone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946-50.
35. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600-04.
36. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1992;327:599-603.
37. Suki WN, Chavez A. Membranous nephropathy: response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol* 1981; 1: 11-16.
38. Alexopoulos E, Sakellariou G, Memmos D, Karamitsos K, Leontsisi M, Papadimitriou M. Cyclophosphamide provides no additional benefit to steroid therapy in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Am J*





- Kidney Dis 1993; 21: 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: 1553-1558.
  40. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS et al. The nephrotic syndrome in adults with minimal change glomerular lesion. *Q J Med* 1974; 43: 461-88.
  41. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.
  42. Mak Sk, Short CD, Mallik NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2192-201.
  43. Tarshish P, Berstein J, Tobin J, Edelman C. Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate-day prednisone: a report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 123-30.
  44. West CD. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis: an approach to management. *Kidney Int* 1986; 29: 1077-93.
  45. Donadio JV, Anderson CF, Mitchell JC et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1421-26.
  46. Zauner I, Bohler J, Braun N et al. Effect of aspirin and dipyridamole on proteinuria in idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: A multicentre prospective trial. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 619-22.
  47. Donadio JV, Offord Jr KP. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis, with emphasis on life-table analysis. *Am J Kidney Dis* 1989; 12: 445-56.
  48. Ponticelli C, Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994; 46: 595-604.
  49. Faeda R, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1994; 67: 59-65.
  50. 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: 174–180.
  51. Barratt J, Feehally J. IgA Nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69: 1934-38.
  52. Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S et al. The Oxford classification of IGA nephropathy: pathologic definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009, 76: 546-556.
  53. Yamamoto R, Imai E. A novel classification for IgA nephropathy. *Kidney Int* 2009, 76:477-480.
  54. Samuels JA, Strippoli GFM, Craig JC et al. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester UK: John Wiley & Sons Ltd, 2004.

## Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Ciclofosfamida e 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;
- adversos comuns da ciclofosfamida: náuseas, 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, 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;
- 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 ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

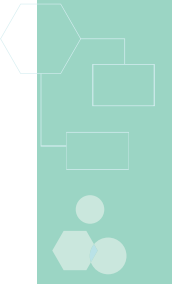
Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- ciclofosfamida  
 ciclosporina

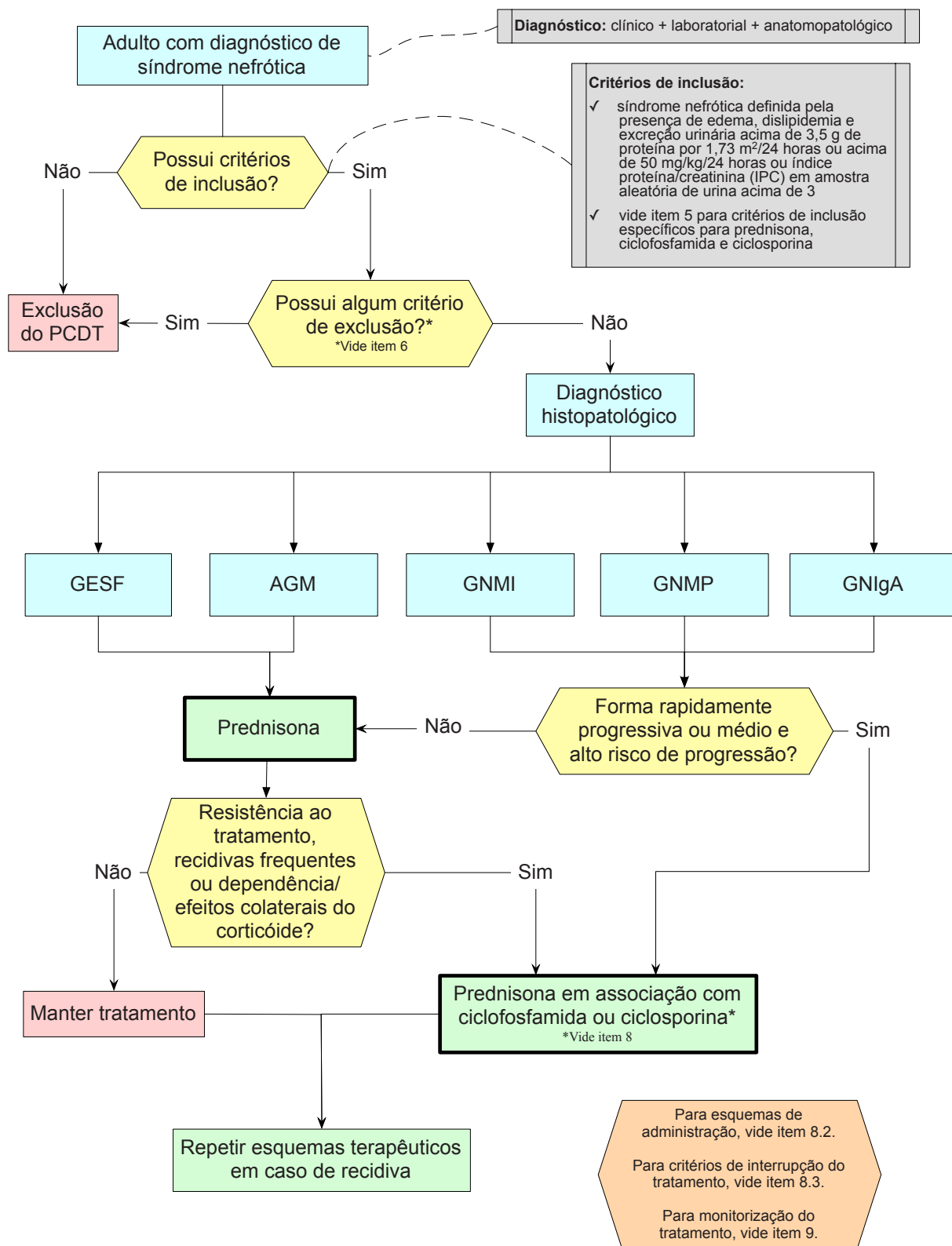


Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

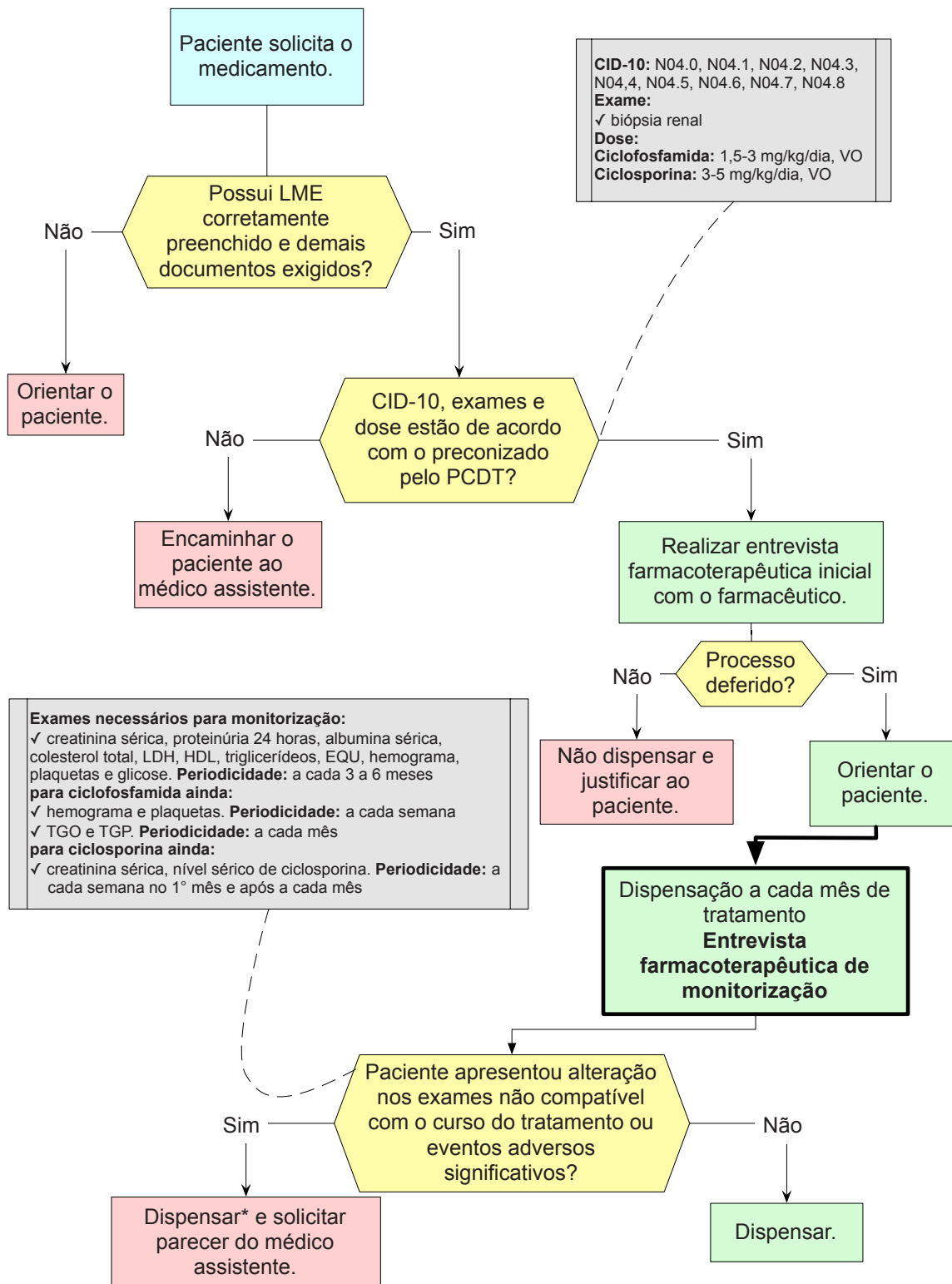
**Observação:** Este Termo é obrigatório para solicitação de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.



## Fluxograma de Tratamento Síndrome Nefrótica Primária em Adulto



## Fluxograma de Dispensação de Ciclosporina e Ciclofosfamida Síndrome Nefrótica Primária em Adultos



\* **Observação:** se leucócitos < 3.000/mm<sup>3</sup>, neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup> ou plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>: **não dispensar.**  
 se AST/TGO e ALT/TGP superiores a 2-2,5 vezes do valor basal: **não dispensar.**



## Ficha Farmacoterapêutica Síndrome Nefrótica Primária em Adultos

### 1 DADOS DO PACIENTE

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

### 2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais as causas da 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? \_\_\_\_\_

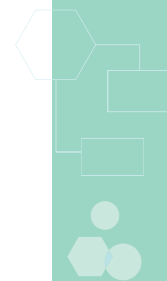
2.3 Faz uso de outros medicamentos?  não  sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim
				<input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> 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)

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.3

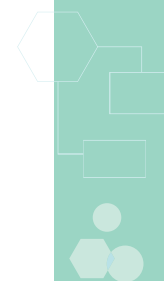




**TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO**

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

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



## Guia de Orientação ao Paciente Ciclofosfamida e Ciclosporina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS. SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO. O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM ADULTOS**.

### 1 DOENÇA

- Síndrome nefrótica 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 alteração de colesterol e triglicerídios.
- As complicações da doença incluem infecções, formação de coágulos nas veias ou artérias (trombose venosa ou arterial), insuficiência renal aguda ou crônica, desnutrição, alteração de várias funções endócrinas e distúrbios hidroeletrólíticos, entre outras.

### 2 MEDICAMENTO

- Estes medicamentos não curam a doença, porém melhoram os sinais e sintomas, prevenindo a insuficiência renal.

### 3 GUARDA DO MEDICAMENTO

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

### 4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO

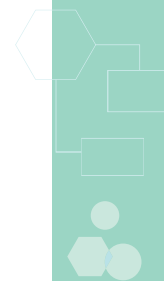
- Tome as drágeas ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência durante as refeições.
- Tome exatamente a dose e nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose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

### 5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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

### 6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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



## 7 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
  - Receita médica atual
  - Cartão Nacional de Saúde ou RG
  - Exames: Creatinina sérica, proteinúria 24 horas, albumina sérica, colesterol total, LDH, HDL, triglicerídeos, EQU, hemograma e glicose a cada 3 a 6 meses.
  - E ainda de acordo com o medicamento:

Para ciclofosfamida: hemograma a cada semana; TGO e TGP a cada mês

Para ciclosporina: creatinina sérica, nível sérico de ciclosporina a cada semana no 1º mês e após a cada mês.

## 8 EM CASO DE DÚVIDA

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

## 9 OUTRAS INFORMAÇÕES

---

---

---

---

---

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











# Cartas-Modelo



## Carta do Farmacêutico para o Médico

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Prezado Dr.(a) \_\_\_\_\_

Em virtude do trabalho de acompanhamento farmacoterapêutico realizado nas unidades de dispensação do SUS, estamos encaminhando o paciente \_\_\_\_\_ (nome do paciente), em uso do(s) medicamento(s) \_\_\_\_\_ para:

avaliação sobre os eventos adversos apresentados:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

avaliação das seguintes alterações dos exames laboratoriais:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A próxima dispensação do(s) medicamento(s) \_\_\_\_\_ dependerá de seu parecer favorável à continuidade do tratamento.

Atenciosamente,

\_\_\_\_\_  
Assinatura e carimbo do farmacêutico responsável

## Carta do Médico para o Farmacêutico

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Prezado(a) Farmacêutico(a) \_\_\_\_\_

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

A reação apresentada parece ser:

provável: Justificativa: \_\_\_\_\_

improvável: Justificativa: \_\_\_\_\_

Conduta:

Autorizo a continuação do tratamento

Não autorizo a continuação do tratamento

Atenciosamente,

\_\_\_\_\_  
Assinatura e carimbo do médico responsável







Este livro foi produzido em dezembro de 2010.  
Foi utilizado no revestimento da capa dura papel couchê 150g/m<sup>2</sup>;  
na guarda papel couchê fosco 225g/m<sup>2</sup>; e, no miolo, papel couchê fosco 115g/m<sup>2</sup>.  
Revisão da linguagem e padronização técnica:  
Officium - Assessoria, Seleção e Habilitação Ltda.  
Produção eletrônica e editoração gráfica: Kromak Images (gerada em Adobe Illustrator CS4  
e Adobe InDesign CS4 nos tipos arial, arial Bold e arial italic).  
Impressão e acabamento: Gráfica Editora Pallotti, São Leopoldo-RS

