Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Volume 3

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

Ministério da Saúde

Brasília – DF
2014

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

VOLUME 3

Recomenda-se verificar se há retificação ou atualização de protocolos e diretrizes incluídos neste volume em:
http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt
e
http://conitec.gov.br/index.php/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas

BRASÍLIA – DF
2014

2014 Ministério da Saúde.

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição – 2014 – 10.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, 9º andar.
Brasília - DF - CEP: 70058-900
Tel.: (61) 3315-2626
Fax: (61) 3225-0054
Site: www.saude.gov.br/sas
E-mail: gabsas@saude.gov.br

Suporte técnico, operacional e financeiro, no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde – PROADI–SUS:
HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ
R. João Julião, 331 – Bela Vista
São Paulo - SP
Tel.: (11) 3549.1000
Site: www.haoc.com.br

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

Equipe da Coordenação Executiva:
Alessandra Moura Martins
Alexandre Forte Lombardi
Bárbara Corría Krug
Candice Beatriz Treter Gonçalves
Cleusa Ramos Enck
Débora Benchimol Ferreira
Indara Carmanin Saccilotto
Izolda Machado Ribeiro
Karine Medeiros Amaral

Normalização de pré-textuais:
Editora MS

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde.
Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas : volume 3 / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
604 p. : il.

ISBN 978-85-334-2207-0

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

CDU 614

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2014/0711

Títulos para indexação:
Em inglês: Clinical Practice Guidelines
Em espanhol: Guías de Práctica Clínica

Apresentação

Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde, sempre objetivando a qualificação do Sistema Único de Saúde (SUS), disponibiliza este terceiro volume de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, completando o ciclo de dois triênios, desde 2009, no âmbito dos Projetos de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde – PROADI-SUS.

Como os volumes anteriores, lançados em 2010 e em 2013, este é mais um resultado do trabalho articulado das áreas técnicas das Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), do Ministério da Saúde, e da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC). Graças a esse trabalho e as parcerias com o Hospital Alemão Oswaldo Cruz e o Instituto Nacional de Cardiologia (INC), do Ministério da Saúde, foi possível a elaboração de novos protocolos e revisão dos já existentes.

Este terceiro volume reafirma o compromisso do Ministério da Saúde com a qualidade técnica e científica das condutas diagnósticas, terapêuticas e de cuidados assistenciais que se disponibilizam no SUS.

Que esta edição venha para somar na consolidação do reconhecimento que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas têm tido entre usuários, profissionais da saúde, gestores do SUS, agentes públicos e privados da assistência à saúde e operadores do direito.

Apresentação

Secretaria de Atenção à Saúde

Um dos desafios dos Sistemas de Saúde universais é qualificar a conduta dos profissionais a partir de evidências científicas que contribuam para melhorar a assistência ao paciente.

A Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) entende que a elaboração e divulgação dos Protocolos Clínicos e das Diretrizes Terapêuticas (PCDT) cumpre importante papel no apoio às equipes que atuam nos diferentes pontos das Redes de Atenção a Saúde. Esta elaboração se constitui em um processo dinâmico de complementação e atualização contínua.

Os objetivos dos PCDT são: estabelecer critérios de diagnóstico das doenças; definir o algoritmo de tratamento com os medicamentos e suas respectivas doses adequadas; indicar mecanismos para o monitoramento clínico em relação à efetividade do tratamento e possíveis eventos adversos, bem como criar mecanismos para uma prescrição segura e eficaz, em conformidade com os aspectos éticos e o uso racional de medicamentos.

Importante ressaltar três pontos que fizeram esse processo avançar: a contribuição efetiva de vários atores, internos e externos ao Ministério da Saúde, em um trabalho intenso e produtivo; a expansão da cultura da utilização de evidências científicas para balizar decisões de incorporação, desincorporação ou ampliação de uso de tecnologias; e a disseminação do uso de protocolos e diretrizes nas diversas secretarias do Ministério da Saúde, considerados estratégicos para qualificar a oferta e gestão de ações e serviços de saúde disponibilizados para os usuários do SUS.

A SAS agradece a todos os nominados neste volume que contribuíram e continuam a contribuir com o trabalho de elaboração e atualização dos PCDT, demonstrando o quanto todos nos imbuímos no objetivo maior de melhorar o acesso e a qualificar os processos assistenciais do SUS.

Apresentação

Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos

O lançamento sucessivo de novos produtos para o uso na prevenção e atenção à saúde vem mostrando peculiaridades que mostram a necessidade de articular e orientar as estratégias de pesquisa e inovação dos agentes públicos e privados para os interesses da saúde. A tecnologia, se utilizada adequadamente, a serviço do cidadão, pode ser um poderoso instrumento para a garantia dos princípios Constitucionais de termos no Brasil um sistema de saúde universal, que garanta o acesso equânime e integral.

Novas abordagens de diagnóstico para dar suporte à atenção básica, em que cerca de 80% dos problemas de saúde são resolvidos, o crescente apoio ao uso racional de medicamentos e produtos em saúde e o barateamento dos custos da atenção podem se constituir em poderosos instrumentos para que o sistema seja, a um só tempo, amplo e universal e que garanta para o cidadão o melhor que a ciência e a tecnologia podem oferecer.

O avanço para um sistema racional e eficiente de atenção à saúde vem sendo uma marca do período recente, ao garantir que a incorporação de tecnologias seja baseada em estudos que envolvem todas as fases do desenvolvimento de um produto, tanto na perspectiva assistencial baseada em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) quanto na perspectiva de sua utilização concreta no Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS), analisada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), que articula as diversas áreas do Ministério da Saúde, os Estados e Municípios, a Sociedade Científica e a Sociedade Civil, refletindo um avanço institucional marcante para que a tecnologia esteja a serviço do cidadão e da saúde pública.

Este livro reflete este esforço para dar subsídios concretos a partir de análises técnicas e científicas das terapêuticas mais adequadas para o tratamento das pessoas e para a eficácia e segurança dos produtos utilizados no País. Sistemas de Saúde comprometidos com a cobertura universal, como o SUS, devem ter instâncias reguladoras capazes de analisar os benefícios, riscos e consequências éticas, econômicas, sociais e logísticas de suas escolhas tecnológicas.

Juntamente com outras instâncias do SUS, numa articulação com as Instituições voltadas para a ciência, a tecnologia e a inovação e a sociedade civil, as atividades do Ministério da Saúde subsidiadas pela CONITEC passam a ter um suporte essencial para subsidiar a tomada de decisão baseada na elaboração e publicação de PCDT. Consolida-se o esforço para que as políticas públicas em saúde sejam baseadas em evidências científicas e com o compromisso de qualificação dos procedimentos diagnósticos, preventivos e terapêuticos.

Em síntese, este terceiro volume de PCDT expressa o aprofundamento de um processo dinâmico e permanente de se contemplar novas demandas e novos conhecimentos que incidem em realidades complexas e diferenciadas de um País em franca transformação e inclusão social, seguindo a perspectiva de aliar o desenvolvimento científico e tecnológico em saúde com as necessidades da população.

Apresentação

Hospital Alemão Oswaldo Cruz

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

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

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

Resultante do posicionamento estratégico em desenvolver a educação e a pesquisa na área da saúde, foi criado no ano de 2006 o Instituto de Ciências que evoluiu, em 2010, para o atual Instituto de Educação em Ciências em Saúde (IECS). Em setembro de 2013, teve início a Escola Técnica de Educação em Saúde, autorizada pela Secretaria de Educação do Estado de São Paulo. No dia 11 de setembro de 2014, o Ministério da Educação credenciou a Faculdade de Educação e Ciências da Saúde do HAOC. Com estas estruturas, o HAOC busca a consecução de seus objetivos na área da educação e pesquisa, promovendo atividades de capacitação e formação profissionais presenciais e à distância, através de seus Programas de Educação Continuada, Graduação e Pós-Graduação Lato Sensu. As atividades de pesquisa e de avaliação de tecnologias são realizadas pelas Unidades de Pesquisa em Saúde (UPS) e de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) do IECS.

Sustentabilidade Social

Em 2008, ao lado de outras cinco entidades privadas, o HAOC 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 o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (SUS), na condição de Entidade Beneficente de Assistência Social, para o triênio 2009-2011. Em dezembro de 2011, novo termo de ajuste foi assinado para o triênio 2012-2014, totalizando neste período de 2009 a 2014 a execução de 32 projetos de apoio ao desenvolvimento institucional do SUS.

O projeto de “Elaboração, Revisão e Implementação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas”, parte integrante deste Programa neste período de 2009-2014, é desenvolvido pelo HAOC e visa, conforme as prioridades definidas pelo Ministério da Saúde (MS), à qualificação da assistência e à orientação da organização dos fluxos, otimizando o uso de recursos em correspondência ao quadro epidemiológico, assim como uso racional dos medicamentos de alto custo. Para tanto, um de seus objetivos é a publicação de livros contendo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) produzidos durante a sua execução.

Neste 3º volume do livro de PCDT, o HAOC reafirma a importância do relacionamento com o Ministério da Saúde, com agradecimento particular à Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e à Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), cujo comprometimento foi fundamental para o sucesso e andamento deste Projeto.

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 SUS.

Apresentação

Os Editores

A conversão da melhor evidência científica em melhor prática clínica é um fenômeno reconhecidamente difícil na literatura médica.

Por outro lado, a criação de políticas públicas baseadas na melhor evidência científica consolida a nova prática, pois lhe confere um caráter ético e institucional.

A literatura científica é farta sobre o tema dos chamados Clinical Practice Guidelines, sendo eles efetivos em melhorar os processos e a estrutura dos cuidados em saúde. A elaboração e a publicação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para as doenças e condições tratadas no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) consolidam o processo de criação, no Brasil, de políticas públicas baseadas em evidências científicas, um projeto inovador que tem sido contínuo no âmbito do Ministério da Saúde.

Tratam-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 para o cuidado.

O presente é o terceiro volume de PCDT publicados pela Secretaria de Atenção à Saúde, desde 2009, e vários outros PCDT encontram-se em diferentes estágios de elaboração e publicação, todos com foco na qualificação dos processos diagnósticos e terapêuticos nos níveis da atenção especializada à saúde.

A dinâmica de elaboração dos PCDT adotada nesta edição foi mantida em relação às anteriores, em termos dos métodos de elaboração e de alcance de consenso interno e na forma de obtenção de consenso externo, por meio de chamada em consulta pública nacional, com a publicação dos PCDT no Diário Oficial da União. Isto porque a elaboração de normas e "guidelines" também evoluiu muito nas últimas décadas, conforme se pode observar na literatura científica sobre o tema.

Atendendo a recomendações internacionais *[The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument.* www.agreecollaboration.org*]*, foram desenvolvidas estratégias que solidificaram novos processos relacionados com a validade, a fidedignidade, a relevância e a potencial aceitabilidade das recomendações. A literatura científica reconhece a dificuldade de os médicos seguirem recomendações que não sejam condizentes com a realidade local, que não sejam reprodutíveis, 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.

A partir da sua criação, em 2011, e implantação, em 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) passou a ter vital importância no processo de elaboração dos PCDT.

Uma das principais estratégias para a obtenção de consenso interno, a partir das primeiras versões dos PCDT propostas pelos grupos elaboradores, externos ao Ministério da Saúde, é a manutenção de um grupo técnico multissetorial e multiprofissional desse Ministério (GT/MS), formado por profissionais de várias áreas da saúde, representantes do Departamento de Gestão da Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) e do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) – ligados à Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) –; do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET) e do Departamento de Atenção Hospitalar e

de Urgência - da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS); e por membros da Equipe da Coordenação Técnica e Executiva (CTE) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), parceiro do Ministério da Saúde no âmbito dos "Projetos para o Desenvolvimento Institucional do SUS".

O GT/MS tem a liderança executiva de médica da Assessoria Técnica da SAS/MS e conta com a consultoria técnica de um médico com experiência na criação de protocolos e diretrizes, ligado à CTE/HAOC, sendo a edição das versões de todos os textos, pré-consultas públicas, uma responsabilidade conjunta, que inclui uma equipe de três farmacêuticos e dois médicos internistas. A CTE/HAOC age proativamente na formação dos grupos elaboradores, no repasse a eles das normas editoriais publicadas e no auxílio contínuo nos processos de busca da literatura, de estabelecimento de padrões de qualidade e de relevância dos estudos encontrados, bem como na interpretação técnica das evidências científicas disponíveis. A CTE/HAOC encarrega-se da organização e estruturação do trabalho e dos contratos com os grupos elaboradores dos PCDT. Nesses contratos, ficam claramente expressos a declaração de conflitos de interesses de todos os autores e os acordos de confidencialidade para preservação de todos os envolvidos e dos textos até a publicação em livro. Tais acordos visam a preservar os consultores e o Ministério da Saúde em esferas tão relevantes como sigilo e independência intelectual, fatores indispensáveis para a validade e fidedignidade das recomendações técnicas.

Todos os grupos elaboradores são compostos por médicos especialistas nos respectivos assuntos. A revisão da literatura é realizada por médicos especialistas ou por médicos internistas com treinamento em Epidemiologia e conhecimento de Medicina Baseada em Evidências. As buscas são realizadas de maneira estruturada, ou seja, pela revisão ampla nas bases Medline (a maior base de dados disponível), no Embase e Cochrane. Não seria adequado, nem desejável, realizar revisões sistemáticas completas para cada pergunta relevante em cada um dos Protocolos; certamente excelentes textos científicos seriam elaborados, porém de difícil, se não inviável, implementação em razão do tempo demandado. Optou-se pelo processo ágil da revisão estruturada com definição de desfechos clínicos relevantes estabelecidos pelos médicos especialistas. Além disso, são enfatizadas a busca e a leitura de ensaios clínicos randomizados (ECR) metodologicamente bem planejados e conduzidos, com desfechos relevantes para os pacientes. ECR com desfechos intermediários (laboratoriais) são frequentemente excluídos da leitura crítica. Todas as revisões sistemáticas (RS) encontradas são incluídas na análise, exceto as inconclusivas ou as que tratam de intervenções ou desfechos irrelevantes.

Os textos apresentados pelos elaboradores são inicialmente enviados para o GT/MS. Lidos previamente, são discutidos em detalhes nas reuniões periódicas do GT/MS, ocasiões em que são feitas verificações técnicas ou propostas adequações às formas de funcionamento e de financiamento do SUS. Todas as sugestões voltam aos grupos elaboradores para nova revisão, que resulta na primeira versão do PCDT. As situações de discordância são resolvidas com a participação de todos os envolvidos, sempre mantendo o foco no interesse maior, que é o bem público, de se adotar no SUS a melhor prática assistencial e os mais qualificados e seguros métodos diagnósticos e terapêuticos. Em algumas situações, o texto é reapresentado ao GT/MS e novas sugestões retornam ao grupo elaborador. Neste caso, é a partir de, pelo menos, uma segunda versão que a Assessoria Técnica da SAS/MS edita e formata a minuta das consultas públicas ou das portarias a serem encaminhadas para publicação, pela SAS/MS, no Diário Oficial da União.

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

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

Sumário

Apresentação
Ministério da Saúde 5
Secretaria de Atenção à Saúde 7
Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos 9
Hospital Alemão Oswaldo Cruz 11
Os Editores 13

Estrutura e montagem dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas 17

Estrutura e montagem dos protocolos de uso 23

Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas
Anemia por deficiência de ferro 27
Artrite psoríaca 47
Artrite reumatoide 81
Doença de Crohn 131
Doença de Gaucher 159
Dor crônica 195
Espondilite ancilosante 221
Glaucoma 251
Hipertensão arterial pulmonar 285
Imunossupressão no transplante renal 317
Lúpus eritematoso sistêmico 353
Osteoporose 383
Psoríase 405
Síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes 443
Transtorno esquizoafetivo 473
Trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo 509

Protocolos de uso
Cardioversor desfibrilador implantável 521
Doppler transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com doença falciforme 537
Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório 543
Talidomida na doença enxerto contra hospedeiro 555
Talidomida no mieloma múltiplo 567
Tratamento da síndrome hipereosinofílica com mesilato de imatinibe 577

Editores e equipe técnica 589
Grupo técnico 590
Consultores 591

Anexos
Anexo I - Tabela de uso de medicamentos 595
Anexo II - Tabela de registro de eventos adversos 597
Anexo III - Carta-modelo 599
Anexo IV - Ficha de registro de evolução farmacêutica 601
Anexo V -Tabela de registro da dispensação 603

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 interrelacionados e abordam aspectos médicos, farmacêuticos e de gestão. Cada um deles segue uma padronização de formato que é explicada a seguir.

Módulo 1 – Diretrizes diagnósticas e terapêuticas

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

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

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

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Descreve detalhadamente a estratégia de busca utilizada na revisão de literatura, citando as bases de dados consultadas, palavras-chave, período no tempo e limites de busca (se utilizados), tipos e número de estudos identificados, critérios de inclusão dos estudos. Foram priorizadas as revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), 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 morbi-mortalidade associada. Sempre que disponíveis, dados da epidemiologia da doença no Brasil são fornecidos.

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

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

4 Diagnóstico

Apresenta os critérios de diagnóstico da 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.

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 a decisão final de tratar (exemplos: idosos, crianças, gestantes e existência de contraindicações relativas) ou em situações clínicas não contempladas nos critérios de inclusão, mas que necessitam de tratamento.

8 COMITÊ DE ESPECIALISTAS

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

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

9 CENTRO DE REFERÊNCIA

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

10 TRATAMENTO

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

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.

10.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

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

10.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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

10.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

11 MONITORIZAÇÃO

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

12 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

13 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

14 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

15 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

MÓDULO 2 – TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

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

Com o objetivo de facilitar o entendimento por parte do paciente 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 pelos esclarecimentos.

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

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

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

MÓDULOS 3 E 4 - FLUXOGRAMAS

Cada PCDT apresenta dois fluxogramas: o de tratamento, que pode estar dividido em mais de um (quando necessário), e o de dispensação, apresentados em dois fluxogramas, sempre que houver dispensação de medicamentos de diferentes Componentes da Assistência Farmacêutica. 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. São 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.

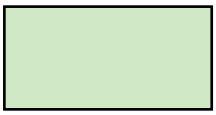
Os fluxogramas adotam a seguinte padronização:

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

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

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

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



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

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

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

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

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

• Possui LME corretamente preenchido e demais documentos exigidos?

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

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

O profissional deve averiguar se a CID-10, a(s) dose(s) prescrita(s), o(s) exame(s) necessário(s) para avaliação da solicitação do medicamento está(ão) em conformidade com o estabelecido no PCDT.

• 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(s) medicamento(s) dispensado(s) e entregar-lhe o respectivo **Guia de Orientação ao Paciente**.

• Realização de entrevista farmacoterapêutica de monitorização

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

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

Em caso de alteração dos exames laboratoriais incompatível com o curso da doença 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 incompatíveis 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 III), 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 de evolução farmacêutica** (Anexo IV).

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

• Os exames laboratoriais mostraram alterações incompatíveis 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 sobre alterações laboratoriais ou eventos adversos mais relevantes e que necessitem de avaliação médica, encontra-se na **Ficha Farmacoterapêutica**.

• Realização de exames necessários para a monitorização

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

MÓDULO 5 - FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

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

As tabelas não foram concebidas para representar a real necessidade da prática, com relação ao tamanho, devendo o farmacêutico adaptá-las para o registro mais adequado das informações. Como regra, a **Ficha Farmacoterapêutica** é concebida para um 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. A **Tabela de Uso de Medicamentos** (Anexo I), mencionada neste item, serve para registro de uso de medicamentos antes e durante a vigência das dispensações/acompanhamento farmacoterapêutico.

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 incompatível com o curso da doença, o farmacêutico deve encaminhar o paciente ao médico assistente acompanhado de carta (sugere-se a utilização do Anexo III - **Carta-Modelo**); em casos peculiares, deve realizar contato telefônico.

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

MÓDULO 6 - GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

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

Estrutura e montagem dos protocolos de uso

Os Editores

Os Protocolos de Uso foram estruturados para contemplar situações em que se busca orientar a utilização de uma determinada tecnologia no tratamento de uma dada doença, não possuindo uma estrutura rígida com relação aos itens apresentados.

Protocolos de Uso em que não há medicamento envolvido não dispõe de fluxograma de dispensação, ficha farmacoterapêutica e guia de orientação ao paciente.

Assim como os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, os Protocolos de Uso dispõem dos seguintes módulos:

MÓDULO 1 – PROTOCOLO DE USO

MÓDULO 2 – FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO

Segue o mesmo padrão estabelecido nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

MÓDULO 3 - FICHA FARMACOTERAPÊUTICA

Segue o mesmo padrão estabelecido nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

MÓDULO 4 - GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

Segue o mesmo padrão estabelecido nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Anemia por deficiência de ferro

Portaria SAS/MS nº 1.247, de 10 de novembro de 2014.

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 18/08/2014.

Na base de dados Medline/Pubmed foram utilizados os termos "Anemia, Iron Deficiency" [Mesh] AND "Therapeutics" [Mesh] restringindo-se a humanos e estudos de tipo meta-análise, revisão sistemática e ensaio clínico randomizado. A busca resultou em 279 artigos dos quais 23 foram selecionados. Foram excluídos 256 artigos por não serem estudos randomizados, por tratarem de suplementação de ferro, dietas ou micronutrientes, bioequivalência de produtos orais indisponíveis no Brasil, farmacocinética e efeitos antioxidantes de diferentes produtos do ferro, por tratarem de outras doenças ou deficiências (infecção por *Helycobacter pylori,* câncer e quimioterapia, doença inflamatória intestinal, gastrectomia, cirurgias bariátrica, ortopédica e cardíaca, insuficiência cardíaca, suplementação de vitamina B12 ou vitamina A, zinco, chumbo, infestações por helmintos, fratura de fêmur, clampeamento de cordão umbilical, colite ulcerativa, nutrição parenteral, eritropoietina, anemia sideropênica), línguas inacessíveis (chinês e tcheco) ou por anemia em insuficiência renal crônica, que dispõe de protocolo específico.

Na base de dados Embase foi realizada a busca com os termos 'iron deficiency anaemia'/exp AND 'therapy'/exp AND ([Cochrane review]/lim OR [metaanalysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans}/lim AND [embase]/lim. A busca resultou em 487 artigos dos quais 18 foram selecionados. Foram excluídos 469 artigos por não serem estudos randomizados, por tratarem de suplementação de ferro ou de dietas e micronutrientes para a profilaxia da anemia, por tratarem de outras doenças (bócio, osteoporose, obesidade, cirurgias gástrica e ortopédica, insuficiência cardíaca, câncer, hepatite, colite ulcerativa, doença de Crohn, doença inflamatória intestinal, doença de Parkinson, doença celíaca, insuficiência renal crônica), por serem estudos governamentais sem conclusão ainda ou por tratarem de acupuntura, exames radiológicos do intestino e clampeamento do cordão umbilical.

Na base de dados Cochrane foram encontradas 91 revisões sistemáticas sendo 65 revisões completas. Foram selecionadas 3, sendo 62 excluídas por tratarem de suplementação de ferro, zinco, folato, vitamina A, B12 e E, micronutrientes e iodo, tratamento com placebo, amamentação materna, tempo de clampeamento do cordão, hiperbilirrubinemias, fortificação de alimentos, sobrecarga de ferro, acupuntura, outras doenças e tratamentos (artrite reumatóide, câncer, insuficiência renal crônica, hepatite C, AIDS, verminoses).

Além disso, também foram utilizados para elaboração do presente Protocolo o *Uptodate* 2014, artigos nacionais, algumas revisões Cochrane não contempladas na busca e artigos conhecidos pelos autores.

2 Introdução

A anemia é definida por valores de hemoglobina (Hb) no sangue abaixo do normal para idade e gênero. É um dos principais problemas de saúde pública mundial, chegando a afetar mais de um quarto da população do planeta, ou seja, mais de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo. (1) A metade dos casos é determinada por deficiência de ferro (DF), a deficiência nutricional mais prevalente e negligenciada no mundo, particularmente entre as mulheres e as crianças dos países em desenvolvimento. É também significativamente prevalente nos países industrializados e afeta pessoas de todas as idades em todos os países. (2-4)

Consultores: Beatriz Antunes de Mattos, Lucia Mariano da Rocha Silla, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Luciana Costa Xavier, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

A prevalência de anemia por DF (ADF) aumenta em populações com carências nutricionais; com ingestão ou absorção inadequada de ferro; hábitos vegetarianos; dietas com muito chá ou café, que inibem a absorção de ferro, ou sem vitamina C (frutas cítricas), que favorece a sua absorção; baixo nível sócio-econômico e educacional; presença de infestações endêmicas (malária, ascaridíase, helmintoses, protozooses intestinais); estado nutricional influenciado pelo baixo peso, principalmente de mulheres em idade gestacional, associado à multiparidade e não uso de suplementação de ferro na gestação. (5-7) Além disto, a ADF pode ser causada por hemorragias diversas, como as devidas a traumas ou por melena, hematêmese, hemoptise, menstruações, partos ou por múltiplas gestações. Pode também apontar para uma doença grave subjacente com sangramento oculto, que deve ser afastada com investigação adequada em homens e mulheres na pós-menopausa, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico precoce da doença maligna colorretal. (4,6,8-10)

Independente da etiologia, quando o sangue tem células vermelhas insuficientes ou estas carregam hemoglobina insuficiente para entregar oxigênio adequadamente para os tecidos significa que houve falha na produção das hemácias e sobrevém anemia, muitas vezes multifatorial num mesmo indivíduo e por isto uma síndrome complexa para avaliação e estabelecimento da conduta a adotar. (11)

A Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde (PNDS) de 2006 mostra que a prevalência de deficiência de ferro entre crianças menores de 5 anos no Brasil é de 20,9%, com prevalência de 24,1% em menores de 2 anos e de 29,4% das mulheres férteis. (12) No entanto, outros estudos brasileiros apontam para uma mediana da prevalência de anemia em menores de 5 anos de 50%, chegando a 52% nas crianças que frequentam escolas ou creches e 60,2% nas que frequentam Unidades Básicas de Saúde. (13-15) Em estudo clínico randomizado realizado em Goiânia em 2008, crianças entre 6 e 24 meses constituem o grupo mais vulnerável, apresentando prevalência de 56,1%.(16) A prevalência geral no Brasil varia entre 30% e 69%, dependendo do tipo de comunidade estudada. (15,17,18) Estudo recente sobre a prevalência no estado do Rio Grande do Sul da anemia em crianças com idade de 18 meses a 6 anos e em mulheres jovens em idade fértil e não grávidas de 14 a 30 anos apresentou as cifras de 45,4% (IC 95% 43,3%-47,5%) e 36,4% (IC 95% 34%-38,3%), respectivamente. A prevalência para as crianças varia com a idade, sendo de 76% quando abaixo de 23 meses e de 31% quando acima de 6 anos. Nas mulheres não há correlação com a idade. Para ambos há correlação de anemia com grupo sócio-econômico mais baixo e com os negros. Mas a anemia também é identificada nas classes mais altas, chegando a afetar 34,3% das crianças e 31,4% das mulheres adultas. (20)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem uma classificação por categoria de significância para a saúde pública da anemia baseada na sua prevalência e estimada pelos níveis de Hb e hematócrito (Ht), considerando grave a prevalência igual ou maior que 40% numa população. Este seria o caso de muitas regiões do Brasil. (1)

As gestantes têm maior risco de desenvolver DF e ADF pelas altas demandas fisiológicas próprias e da unidade feto-placentária, difíceis de serem supridas apenas pela dieta, além da perda sanguínea que pode ocorrer durante o parto. Devido à anemia, essas mulheres têm menor ganho de peso durante a gestação, maiores riscos de partos prematuros, placenta prévia, hemorragias, ruptura prematura de membranas, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, sepsis pós-natal, maior risco de morte, menor desempenho laboral, fadiga, fraqueza e dispneia assim como maiores complicações para o feto como baixo-peso do recém-nascido (RN), prematuridade, mortalidade natal, anemia neonatal, falha do desenvolvimento pela anemia e pobre desenvolvimento intelectual. (1,2,7,10) Existe uma forte relação entre o *status* de ferro da mãe e a depressão, o *stress*, as funções cognitivas e as interações mãe-filho, ou seja, a deficiência de ferro afeta negativamente o seu humor e as interações com o RN, e a suplementação protege contra estes efeitos. (1,21-23)

A ADF na gestação é frequentemente diagnosticada e tratada, mas os efeitos destes tratamentos permanecem largamente desconhecidos e mais pesquisas precisam ser realizadas para melhorar o prognóstico materno e neonatal de mulheres com anemia moderada e grave em lugares com poucos recursos. (11)

Todos os RN têm um declínio da sua Hb ao nascer, pelo aumento da PaO2 (pressão parcial de oxigênio arterial) e da saturação da Hb após o nascimento. Para o RN de baixo peso (menos de 1.500 g) e para os prematuros, o risco é agravado pela grande freqüência de punções venosas para exames, menor sobrevida das hemácias e crescimento rápido. Eles têm também maiores riscos de desenvolver anemia por possuírem menores reservas de ferro ao nascimento e pela incapacidade de regular a absorção de ferro pelo trato gastrointestinal (TGI). O RN a termo, sem ingestão suficiente de ferro, vai apresentar anemia quando terminarem suas reservas de ferro. A alimentação prolongada apenas com leite materno está associada com DF, ADF e deficiências de micronutrientes. (24,25) Possíveis perdas de sangue contribuem para as causas de deficiência de ferro nas crianças. (26)

As causas e a epidemiologia da anemia diferem nas crianças de 2 a 5 anos. Pelo 3º ano de idade, a velocidade de crescimento diminui, a necessidade de ferro diária é reduzida e as crianças autocorrigem a sua DF. Um estudo no Brasil mostra que a prevalência da anemia é de 64% em crianças de 12 a 16 meses de idade, sendo 90% por DF, enquanto crianças de 3 a 4 anos têm uma prevalência de 38%, com a DF sendo responsável em apenas 20%. Neste grupo, a má nutrição, deficiência de B12 ou folato, hemoglobinopatias, verminoses e malária podem ser as causas. A DF nesta faixa etária pode levar a conseqüências funcionais além da anemia, com prejuízos na motricidade, no crescimento físico e no desenvolvimento cognitivo. A suplementação melhoraria estes desfechos, mas algum prejuízo seria irreversível. (25) As crianças com ADF recebem escores menores em testes de desenvolvimento mental quando comparadas com seus pares com melhor *status* de ferro e demonstram dificuldades afetivas antes do tratamento, e estudo mostra que têm também desvantagens em relação ao aleitamento materno e às experiências familiares. Não há melhora das respostas mentais mesmo após o tratamento com ferro por 6 meses, apesar de boa resposta dos testes hematológicos em estudo clínico randomizado. (27) Os médicos não podem ter certeza que tratando a ADF das crianças menores de 3 anos de idade vá resultar em alterações positivas no desenvolvimento psicomotor e na função cognitiva. (28)

No entanto, a ADF afeta pessoas de todas as idades em todo o mundo, em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Dados da Terceira Pesquisa de Exames de Saúde e Nutrição Nacional americano (NHANES III; 1988 a 1994) indicou a presença de ADF em 1% a 2% dos adultos. A deficiência isolada de ferro é mais prevalente, ocorrendo em 11% das mulheres e em 4% dos homens. Nesta pesquisa, a prevalência de deficiência de ferro foi significativamente maior nos adultos mais velhos, entre 12% e 17% nas pessoas com 65 ou mais anos. (4) Alta prevalência de anemia está associada à idade avançada e a condições agudas ou crônicas, como a doença renal crônica. Em pessoas com 85 ou mais anos, a prevalência é de 26% para homens e de 20% para mulheres (NHANES III). Isto se torna mais importante com a tendência de envelhecimento da população mundial. (29)

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, em torno de 20% a 35% das mulheres não gestantes têm ADF, principalmente por perdas menstruais ou inadequada ingestão ou absorção do ferro. (20)

Além da anemia e prejuízo no desempenho físico, intelectual e de trabalho, há relatos de funções neurotransmissoras, imunológicas e inflamatórias alteradas e maior risco de infecções. São, resumindo, os mais pobres, os mais vulneráveis e os menos educados, os mais afetados pela deficiência de ferro. São eles também os mais beneficiados com a reposição. (5,6,30)

No Brasil, a Política Nacional de Alimentação e Nutrição - PNAN apresenta-se com o propósito de melhorar as condições de alimentação, nutrição e saúde, em busca da garantia da Segurança Alimentar e Nutricional da população brasileira. (12) Considerando a magnitude da anemia no Brasil, o PNAN estabelece ações de promoção, prevenção e controle da ADF no âmbito do SUS. (31) Em virtude do exposto, a profilaxia da ADF não faz parte do escopo deste Protocolo.

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

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

- C50.0 Anemia por deficiência de ferro secundária à perda de sangue (crônica)
- C50.8 Outras anemias por deficiência de ferro

4 DIAGNÓSTICO

4.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Os sintomas usuais da ADF incluem fraqueza, cefaleia, irritabilidade, síndrome das pernas inquietas e vários graus de fadiga e intolerância aos exercícios ou pica (apetite pervertido por barro ou terra, papeis, amido). Pode ainda ocorrer pica por gelo, que é considerada bastante específica para DF. No entanto, muitos pacientes são assintomáticos, sem clínica típica e só reconhecem os

sintomas retrospectivamente, após o tratamento. Pacientes com ferritina baixa e sem anemia podem ter os mesmos sintomas. Idosos costumam apresentar início insidioso com sintomas relacionados à exacerbação de suas comorbidades subjacentes (piora da angina, aumento da confusão mental, dispneia). (4)

Alguns pacientes com DF, com ou sem anemia, podem se queixar de dor na língua, diminuição do fluxo salivar com boca seca e atrofia das papilas linguais e, ocasionalmente, de alopecia. (4)

A depleção de ferro ocorre de forma progressiva, de acordo com a extensão e a rapidez da instalação. Primeiro há depleção das reservas de ferro e depois do ferro disponível para a síntese da Hb. Se a deficiência continua, pode haver suspensão da produção das células vermelhas. Portanto, o desenvolvimento da DF e depois da ADF vai depender das reservas iniciais do indivíduo que, por sua vez, vão depender da sua idade, gênero, taxa de crescimento e balanço entre a absorção e as perdas de sangue. (4)

A ADF pós-parto se caracteriza por sintomas não específicos, como astenia, fadiga, dispneia, palpitações ou infecções e dificuldades físicas, cognitivas e depressão, que dificultam a relação mãe-filho e a nutrição do RN. (23,32)

O diagnóstico diferencial da ADF inclui doenças parasitárias, como malária, ancilostomíase e esquistossomose; causas nutricionais como carências de ácido fólico, vitamina A e vitamina B12 e causas genéticas, como as hemoglobinopatias hereditárias tipo talassemias. (10)

4.2 Diagnóstico laboratorial

Na suspeita de ADF, deve-se solicitar um hemograma completo (com os índices hematimétricos e avaliação de esfregaço periférico) e dosagem de ferritina. Outras medidas, como ferro sérico, transferrina e a saturação da transferrina não são obrigatórios. Pacientes com ADF têm ferro sérico baixo, transferrina alta e uma saturação da transferrina baixa. (4)

De acordo com os padrões diagnósticos da OMS, a ADF é leve a moderada, se a Hb fica entre 7 a 12 g/dL, e grave, se a Hb for menor que 7 g/dL, com pequenas variações de acordo com a idade, gênero ou presença de gestação. (33)

Para as crianças entre 6 e 59 meses de idade, a anemia é definida como uma Hb abaixo de 11 g/dL, entre 5 e 11 anos como uma Hb abaixo de 11,5 g/dL e entre 12 e 14 anos como uma Hb abaixo de 12 g/dL. Para estudos populacionais, considera-se anemia uma Hb abaixo de 11,5 g/dL para idade maior de 2 anos. (1,33,34)

Para a população feminina adulta, considera-se anemia valores de Hb abaixo de 12 g/dL e para homens valores de Hb abaixo de 13 g/dL. (1,33,35)

Para as gestantes, a anemia é definida por Hb abaixo de 11 g/dL. Classifica-se a anemia na gestação em leve, moderada ou grave, conforme taxas entre 9 e 11 g/dL, 7 e 9 g/dL e abaixo de 7 g/dL, respectivamente. (1,5)

A anemia da puérpera é definida com uma taxa de Hb abaixo de 10 g/dL nas primeiras 48 horas ou abaixo de 12 g/dL nas primeiras semanas após o parto. (5)

Para os idosos as taxas que definem anemia são de Hb abaixo de 13,2 g/dL para homens e 12,2 g/dL para mulheres brancas. Para os idosos negros, estes valores são um pouco menores, com o corte na Hb abaixo de 12,7 g/dL para os homens e de 11,5 g/dL para as mulheres. (29)

Embora a Hb seja amplamente utilizada para a avaliação de ADF, ela tem baixas especificidade e sensibilidade, e um biomarcador do *status* do ferro, como a ferritina sérica, deve ser solicitado em conjunto. (36)

Inicialmente aparece anemia (Hb abaixo dos valores determinados para idade e gênero) normocítica (volume corpuscular médio - VCM – normal), com valor absoluto de reticulócitos normais e com marcadores do *status* do ferro baixos, como ferritina abaixo de 30 mcg/L, ferro abaixo de 330 mcg/L, capacidade ferropéxica sérica acima de 4 mg/L, aumento de transferrina e diminuição da saturação da mesma (abaixo de 20%). Com a continuação da perda sanguínea, aparecerá anemia hipocrômica clássica (com hemoglobina corpuscular média - CHCM baixa) e microcitose (com VCM baixo). Com a piora da anemia e da DF, surgem a anisocitose (células de tamanhos variados) e a poiquilocitose (células de formas variadas). (4,37)

A concentração da ferritina sérica (FS) é o mais confiável marcador das reservas de ferro do corpo, substituindo a avaliação da medula óssea realizada anteriormente. Os valores normais variam de 40 a 200 ng/mL (mcg/L), não havendo nenhuma situação clínica em que índices baixos não signifiquem deficiência de ferro. Portanto, todo indivíduo com concentração de ferritina menor do que 10 a 15 ng/mL tem deficiência de ferro, com uma sensibilidade de 59% e uma especificidade de 99%. No entanto, devido à baixa sensibilidade do nível abaixo de 15 ng/mL, um valor de corte mais alto é mais apropriado. Desde que os pacientes com ADF

não tenham uma infecção ou uma doença inflamatória junto, o valor limite de 30 ou 41 ng/mL dá uma melhor eficiência diagnóstica com uma sensibilidade e especificidade de 92% e 98% ou 98% e 98%, respectivamente. Como a ferritina é um reator de fase aguda, com níveis aumentados em doenças inflamatórias, infecciosas, malignas ou hepáticas, pode haver uma ferritina falsamente elevada na presença destas doenças e ADF. O efeito da inflamação sobre a ferritina é de aumentá-la em três vezes. Portanto, nestes pacientes a regra de ouro é dividir o valor da ferritina por 3 e valores menores ou igual a 20 ng/mL sugerem ADF concomitante. (4)

O diagnóstico de deficiência funcional de ferro ocorre em situações clínicas em que a taxa aumentada de eritropoese ocorre por perda sanguínea significativa de sangue, flebotomias terapêuticas repetitivas ou por uso de estimuladores da eritropoese, e os suprimentos de ferro, embora normais ou até aumentados, não são suficientes para fornecer ferro rapidamente, conforme exigido por esta demanda aumentada. Isto atenua a resposta eritropoética, resultando numa produção de células vermelhas insuficientes em ferro, a menos que uma fonte extra seja adicionada, como a preparação para aplicação intravenosa (IV) de ferro. Esta situação é chamada de deficiência funcional de ferro e é comumente vista, por exemplo, na anemia da insuficiência renal crônica, em que se indica o uso de estimulador da eritropoese. (4)

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo:

- crianças entre 6 e 59 meses com Hb abaixo de 11 g/dL;
- crianças entre 5 e 11 anos com Hb abaixo de 11,5 g/dL;
- crianças entre 12 e 14 anos com Hb abaixo de 12 g/dL;
- gestantes com Hb abaixo de 11 g/dL;
- pacientes adultos masculinos com Hb abaixo de 13 g/dL;
- pacientes idosos masculinos brancos com Hb abaixo de 13,2 g/dL;
- pacientes idosos masculinos negros com Hb abaixo de 12,7 g/dL;
- pacientes adultas femininos com Hb abaixo de 12 g/dL;
- pacientes idosas femininas brancas com Hb abaixo de 12,2 g/dL;
- pacientes idosas femininas negras com Hb abaixo de 11,5 g/dL; e
- ferritina abaixo de 30 ng/mL ou
- pacientes com doenças inflamatórias, infecciosas, malignas ou hepáticas que tenham Hb baixa para sua idade e gênero, cujo valor da ferritina dividido por 3 seja abaixo ou igual a 20 ng/mL.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos os pacientes que apresentarem hipersensibilidade a qualquer formulação de ferro preconizada neste Protocolo.

7 Casos especiais

Pacientes com anemia grave por DF, refratária ao tratamento após oito semanas, devem ser avaliados para o diagnóstico da infecção pelo *Helicobacter pylori.* Em países em desenvolvimento, a prevalência de *H. pylori* é alta entre gestantes e população geral com ADF. A erradicação dessa bactéria mostrou-se efetiva e segura nestes casos, melhorando a resposta à suplementação do ferro e ácido fólico, de acordo com meta-análises de 2010. (38)

Pacientes com doença inflamatória intestinal crônica tem prevalência de anemia tão alta quanto 75% durante o curso de sua doença, tendo como causa mais comum a DF. A anemia recorre com a suspensão do tratamento, pelo prejuízo na absorção oral do ferro e do seu aproveitamento nutricional, além das perdas crônicas de sangue características da doença. Neste grupo, o tratamento com ferro IV (sacarato hidróxido férrico) é superior ao oral na melhora dos níveis de ferritina, com menos efeitos adversos, conforme meta-análise de 2012 e diretrizes internacionais, sendo, portanto recomendado neste PCDT para este grupo. (39)

8 TRATAMENTO

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

Os esforços e as estratégias gerais na prevenção da DF devem contemplar a redução da pobreza, o acesso a dietas diversificadas, a melhora nos serviços de saúde e saneamento e a promoção de melhores cuidados com as práticas de alimentação. O tratamento preventivo e sustentável da DF inclui, primordialmente, a garantia do aporte nutricional necessário de ferro para a população vulnerável. (1,34)

Atualmente, entre os grupos de risco mais vulneráveis para a ocorrência de anemia estão as crianças com menos de 2 anos, gestantes e mulheres no pós-parto. Existem evidências crescentes que as deficiências em micronutrientes têm papel central em impedir que crianças atinjam seu pleno potencial e tenham comprometimento irreversível de seu desenvolvimento cognitivo. (20,31) Os alimentos fontes de ferro devem ser recomendados, principalmente as carnes vermelhas, vísceras (fígado e miúdos), carnes de aves, peixes e hortaliças verde-escuras, entre outros. Para melhorar a absorção do ferro, recomenda-se a ingestão de alimentos ricos em vitamina C, disponível nas frutas cítricas, como laranja, acerola e limão, evitando-se excessos de chá ou café, que dificultam esta absorção. (1,5,34)

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

A escolha da preparação de ferro vai depender da gravidade da doença e da tolerância do paciente ao ferro oral que, por ser eficaz e barato, é considerado a primeira linha de tratamento. No entanto, existem indicações para o uso parenteral de ferro atualmente, cujas preparações se tornaram mais eficazes e seguras. (40)

O ferro é mais bem absorvido no duodeno e no jejuno proximal, onde as proteínas carreadoras do ferro expressam-se mais fortemente. As preparações que liberam ferro adiante destas porções intestinais são, pois, ineficazes. Os sais de ferro não devem ser administrados com as refeições, porque os fosfatos, fitatos e tanatos da dieta se ligam ao ferro e dificultam a sua absorção. Assim como não devem ser ingeridos com antiácidos, bloqueadores da bomba de prótons, bebidas e suplementos com cálcio, antibióticos (quinolonas e tetraciclinas), café, chá, leite ou ovos. Deve ser administrado 2 horas antes dos antiácidos ou 4 horas após. (40) No entanto, como é fundamental melhorar a aderência do paciente e tornar eficaz o tratamento pela via oral, sugere-se muitas vezes a administração das doses junto às refeições ou até a diminuição da dose para amenizar os efeitos adversos. É essencial motivar a adesão, com mensagens educativas e informações dos benefícios do tratamento para mãe, feto e crianças, comprometendo os envolvidos com a terapia. (1,40)

O ferro é também mais bem absorvido como sal ferroso (Fe++) num ambiente levemente ácido, daí a indicação de tomá-lo com meio copo de suco de laranja. (40) Inexiste evidência de diferença de eficácia para o tratamento de DF entre as diferentes preparações orais de ferro, tais quais fumarato, gluconato e sulfato. Existem muitas outras preparações além destas, geralmente mais caras e algumas com pior absorção. (40) Estudo randomizado comparou preparações de ferro férrico (Fe+++) com ferro ferroso (Fe++) no tratamento da ADF em mulheres em relação à eficácia e efeitos adversos e concluiu que ambos são seguros em relação aos efeitos gastrintestinais, mas o ferroso é mais eficaz e econômico. (9)

Quanto à reposição parenteral de ferro, a via IV é melhor que a intramuscular, pois esta apresenta complicações locais (dor, abscesso, pigmentação cutânea) e sistêmicas (febre, artralgias, reações alérgicas potencialmente graves). (5) Há relutância ao uso IV pelos médicos pelos graves efeitos adversos das antigas preparações de ferro associadas com o alto peso molecular do ferro dextran (anafilaxia, choque e morte). (40) Porém, há muitas situações em que a administração IV é necessária ou preferível. Casos de anemia grave em que não há resposta ao tratamento oral (sem aumento da Hb em 8 semanas, por exemplo) ou que haja intolerância absoluta do paciente ao uso oral (náusea ou vômitos incoercíveis). Quando uma quantidade muito grande de ferro for necessária para repor as perdas sanguíneas diárias que superam a capacidade de absorção pelo TGI (estima-se que a quantidade máxima de ferro elementar que pode ser absorvida pelo TGI é de 25 mg/dia; dependendo da preparação de ferro utilizada, até 1.000 mg de ferro elementar podem ser administrados numa única infusão IV). Na anemia da doença inflamatória intestinal, o ferro IV já é considerado uma opção precoce de tratamento, de acordo com algumas evidências, sendo já utilizada como primeira linha de tratamento, com ou sem intolerância à VO. Conforme diretrizes, para pacientes em quimioterapia ou em diálise, a IV é a via de preferência quando o ferro é necessário. Após cirurgias de *by-pass* gástrico, pelas dificuldades do estômago restante em oxidar o ferro para facilitar a absorção no duodeno e jejuno, a via IV é uma boa opção quando

necessário. A dose é calculada de acordo com a necessidade do paciente, conforme fórmula descrita no esquema de administração dos fármacos. A transfusão de sangue é reservada para pacientes hemodinamicamente instáveis. (40)

Para RN e crianças com anemia leve microcítica e diagnóstico presuntivo de ADF, a melhor conduta é dar ferro empiricamente e avaliar a resposta. Para as crianças com ADF confirmada, o sulfato ferroso é a melhor opção de tratamento com doses recomendadas de 3 a 6 mg/kg/dia de ferro elementar, dependendo da gravidade da anemia. Geralmente se indicam 3 mg/kg uma ou duas vezes ao dia até um máximo de 150 mg de ferro elementar por dia. Em 4 semanas, a Hb deve subir mais do que 1 g/dL. Para o sulfato ferroso, a quantidade de ferro elementar é em torno de 20% do sal. (41)

Em crianças menores de 5 anos assistidas em centros públicos de saúde em uma cidade paulista, um estudo mostrou que tanto a administração semanal (30 mg/semana de ferro elementar – 40 doses) quanto a administração cíclica (dois ciclos de 20 dias de 30 mg de ferro elementar/dia, com intervalo de 4 meses – 40 doses) diminuíram de forma significativa a anemia no final de 10 meses de tratamento, sem diferença entre os grupos. A administração cíclica foi mais fácil de implementar e controlar, na opinião dos profissionais de saúde responsáveis. Ambas as formas de administração diminuíram os efeitos adversos no TGI, aumentando a aderência e diminuindo os abandonos. (17) Outro estudo de uso intermitente, fácil e barato de 25 mg de ferro elementar por semana administrados em centros públicos de saúde ou em casa se mostrou eficaz para diminuir a prevalência de ADF. (26) Outros estudos randomizados que compararam o uso de ferro via oral contínuo (diário) *versus* uso intermitente (1, 2 ou 3 vezes na semana) em crianças de 1 a 6 anos com ADF, durante 2 a 3 meses, ou o uso três vezes ao dia (sulfato ferroso em gotas) *versus* uma vez ao dia em crianças de 6 a 24 meses por 2 meses, concluíram que os esquemas foram eficientes e similares entre si. (42-44) Já um estudo randomizado comparativo de 3 esquemas de ferro 1 vez por semana *versus* 2 vezes semana *versus* diário concluiu que 2 vezes por semana é mais efetivo em resolver a anemia com menos custos e menos efeitos adversos. (3)

Um estudo randomizado mostrou melhora significativa da taxa de crescimento com a terapia com ferro nas crianças com DF. No entanto, falhou em mostrar qualquer efeito benéfico nas crianças com reservas repletas de ferro. Ao contrário, houve significativa lentidão da taxa de crescimento destas crianças. Isto precisa ser confirmado em estudos multicêntricos com período maior de seguimento, mas, por ora, fica o alerta para o cuidado na suplementação de ferro em crianças com crescimento normal quando o *status* de ferro não é conhecido. (1)

Outro estudo clínico randomizado e cego incluindo 193 mulheres anêmicas em idade fértil, em comunidade de baixa renda de Recife, mostrou que a administração semanal de sulfato ferroso (60 mg de ferro elementar) é tão eficaz quanto a administração diária, com menos efeitos adversos e menores custos. A aderência foi maior no esquema semanal no primeiro mês e similar nos meses subseqüentes. (2)

Poucos estudos publicados examinaram a relação da deficiência de ferro em mulheres em idade fértil nos aspectos cognitivos, saúde mental e fadiga. Uma revisão constatou pequena melhora na fadiga e melhora moderada nos escores de saúde mental em pacientes com DF tratadas com ferro. A maioria dos trabalhos mostrou alguma evidência de melhora nas funções cognitivas após o tratamento na área da aritmética, área pertencente à memória de trabalho. A maioria dos estudos era limitada pela duração curta da terapia, pela avaliação inadequada da aderência e pela heterogeneidade dos testes de avaliação, para poderem ser apropriadamente comparados. Um estudo randomizado controlado por placebo avaliou a relação da DF em mulheres em idade fértil submetidas à suplementação com ferro *versus* placebo. Concluíram que o *status* de ferro é um fator significativo no desempenho cognitivo destas mulheres, sendo que a gravidade da anemia afeta primariamente a rapidez do processo e a gravidade da DF afeta a acurácia da função cognitiva numa grande gama de tarefas. Portanto, os efeitos da DF nas funções cognitivas não estão restritos ao desenvolvimento cerebral. Mais e melhores estudos precisam ser realizados sobre este assunto para esclarecer a relação do *status* de ferro e os aspectos cognitivos nestas pacientes. (30,35)

Doses de 60 até 200 mg/dia de ferro devem ser reservadas para as mulheres grávidas com DF ou ADF comprovada, associadas com até 400 mcg/dia de ácido fólico, pois as necessidades de ferro aumentam mais ainda na segunda metade da gestação, especialmente no último trimestre. O ácido fólico

deve ser sempre fornecido em associação com o ferro durante a gestação, uma vez que as necessidades desse ácido aumentam e pelo fato de ambas as deficiências serem comuns na gestante. Além disto, a suplementação de ácido fólico antes da gestação vai impactar o *status* materno de ácido fólico e reduzir riscos de defeitos do tubo neural da criança. A combinação parece ter benefício significativo em reduzir a anemia e a ADF, melhorando os índices hematológicos no final da gestação. (1,5) O tratamento padrão da DF na gestação é o mesmo que para as mulheres não gestantes, para o pós-parto, para a pré- e pós-menopausa. (1) O que deve ser levado em conta, particularmente com a gestante, é a sua tolerância gastrointestinal, muitas vezes comprometida pelas náusea e vômitos iniciais, pelo refluxo gastroesofágico, por estufamentos e constipação (causados pelos altos níveis de progesterona e pela pressão do útero grávido sobre o reto) e agravada ainda pelo uso do ferro. Os relatos de efeitos adversos no TGI pelas gestantes são em torno de 70% e podem ser amenizados com a administração do ferro durante a refeição ou com a diminuição da posologia, sabendo que isto prolongará o tempo de tratamento. (5,11,40)

Um estudo clínico duplo-cego com 371 gestantes anêmicas randomizadas para receber 80 mg de ferro sem ou com 0,37 mg de ácido fólico diários por 60 dias mostrou que a combinação produziu melhor resposta terapêutica (a Hb aumentou 1,42 g/dL do início *versus* 0,80 g/dL do tratamento apenas com ferro; p<0,001), independente de outros fatores. A suplementação com folato é recomendada em gestantes com ADF independente dos seus níveis de folato. (45)

O uso de ferro IV (sacarato hidróxido férrico) na gestação pode, raramente, ser indicado, a partir do 2º trimestre, em casos especiais de anemia moderada a grave (Hb abaixo 9 g/dL) em que haja necessidade de correção rápida dos níveis de ferro, risco aumentado de hemorragia ou intolerância materna relevante e de anemia por outras comorbidades. Ou mesmo no final da gestação, quando não há mais tempo para o ferro oral resultar no efeito desejado e ainda se pode evitar uma transfusão de sangue no período antenatal. Mas é importante ressaltar que o uso do ferro IV na gestante é raro e que nenhuma preparação parenteral recebeu a categoria "A" do FDA ("estudos controlados em humanos não demonstraram risco") para uso na gravidez. A administração, se indicada, deve ser feita em hospital, por infusão diluída e lenta por 30 minutos, 1 a 3 vezes por semana, respeitando intervalos de 48 horas entre as injeções e não passando de 300 mg de ferro por injeção, até repor as reservas em ferro (calculada por fórmula apresentada a seguir, na parte dos fármacos). A injeção parenteral pode ser responsável por reações anafilactoides raras, o que justifica seu uso em ambiente hospitalar. A infusão rápida pode desencadear uma crise hipertensiva pela liberação rápida do ferro da sua forma em complexo, assim como reações mais freqüentes como hipertermia, náusea, vômitos, hipotensão, broncoespasmo e reações cutâneas. O extravasamento de ferro na pele pode causar inflamação local, abscesso estéril e pigmentação definitiva. No entanto, o sacarato hidróxido férrico é muito bem tolerado durante a gestação e, diferentemente do ferro dextran, não requer dose teste antes da administração. As reações anafilactoides relatadas têm incidência de 0,002%. Portanto, como nem todas as gestantes respondem adequadamente ao tratamento oral com sulfato ferroso, o sacarato férrico IV trata a anemia moderada e grave da gravidez mais rápida e eficazmente, sem efeitos adversos graves e com boa tolerância. (5,6,40) Há estudos clínicos randomizados com gestantes que vêm mostrando as vantagens do sacarato férrico ou outros produtos IV (ferro polimaltose) como descrito acima, porém mais estudos são necessários para confirmar a magnitude dos benefícios. (46-49)

Um estudo randomizado foi realizado em 2013 para comparar a eficácia do ferro oral *versus* ferro IV em 100 gestantes anêmicas: diferenças na melhora da ADF, na restauração das reservas de ferro, nos desfechos obstétricos dos dois grupos e a segurança do sacarato férrico foram avaliados. A Hb encontrava-se entre 7-9 g/dL e a ferritina sérica, abaixo de 15 ng/mL. As gestantes foram randomizadas em dois grupos de 50 mulheres. O grupo A recebeu comprimidos de 200 mg de sulfato ferroso 3 vezes dia (cada um com 60 mg de ferro elementar) por 4 semanas. O grupo B recebeu sacarato férrico em doses divididas de 200 mg cada em dias alternados por infusão IV lenta. Houve diferença significativa entre os grupos no desfecho primário em 30 dias. A Hb aumentou 3,1 g/dL no grupo A *versus* 5,1 g/dL no grupo B - p=0,002, e a ferritina subiu para 77,6±13,7 ng/mL *versus* 104 ±13,4; p=0,005, respectivamente. O tratamento foi seguro e houve menos RN de baixo peso no grupo B. (50)

Todavia, na maioria dos casos de anemia na gestação, o sal ferroso VO é suficiente e o tratamento de escolha para a correção da carência de ferro, sendo que as taxas de Hb sobem de forma progressiva. A absorção é favorecida pelo jejum e pelo uso concomitante de vitamina C, além da capacidade absortiva maior da própria gravidez. (5)

O tratamento da anemia no puerpério é feito com sulfato ferroso como durante a gestação, nas doses terapêuticas. (5,51) Há estudo randomizado comparativo entre ferro oral e sacarato férrico IV em mulheres no puerpério com ADF grave (Hb abaixo de 8 g/dL) 24 horas após o parto, numa população rural da Índia, em que

o ferro IV foi eficaz e seguro, com recuperação mais rápida da anemia. (52) Estudos comparativos de puérperas com ADF divididas em grupos para avaliar ferro oral *versus* sacarato férrico IV também concluíram pela segurança e eficácia do tratamento IV, pois houve aumento da ferritina em período curto com poucos efeitos adversos. (53,54) No entanto, estudo randomizado duplo-cego e controlado por placebo envolvendo 2.014 puérperas com ADF grave (Hb de 6-8 g/dL) não chegaram à mesma conclusão. Todas as 72 mulheres recebiam sulfato ferroso (2 comprimidos de 525 mg) e eram randomizadas para receberem placebo IV ou sacarato férrico IV (200 mg/24horas por 2 dias consecutivos). Eram avaliados Hb, Ht, parâmetros clínicos e efeitos adversos. A Hb e o Ht foram comparáveis entre os grupos após seis semanas (12,2±1,0 *versus* 12,2±0,9 g/dL, com uma diferença média de 0,03; 95%CI 0,6-0,6, no grupo placebo e no IV, respectivamente), assim como os outros parâmetros. A conclusão foi que o ferro IV acrescentado à terapia oral não mostrou benefício significativo sobre o placebo quanto a Hb, sintomas e nem efeitos adversos. (55) Mais estudos de qualidade são necessários para avaliar o uso do ferro oral e IV no tratamento da anemia pós-parto, focando nos desfechos clínicos relevantes maternos, na segurança e no uso de recursos da saúde. (32)

Para os idosos, mais vulneráveis aos efeitos adversos do ferro, um estudo mostrou que doses bem menores que as preconizadas para adultos são eficazes para o tratamento da ADF. Doses de 15 mg de ferro elementar por dia foram administradas e eficazes para estes pacientes, evitando os efeitos indesejáveis, desde que, evidentemente, a causa da anemia, que mais frequentemente é por perda sanguínea, seja corrigida. (56)

Existem várias condições que tornam o ferro via oral ineficaz e pobremente tolerado. Os efeitos adversos no TGI ocorrem em 50% a 70% dos pacientes, resultando em baixa aderência. Estes efeitos adversos (desconforto abdominal, constipação, diarreia, náusea, vômitos, gosto metálico na boca, fezes pretas) são diretamente proporcionais à quantidade de ferro elementar ingerida. O tratamento efetivo demora seis a oito semanas para melhorar a anemia e em torno de seis meses para repor as reservas de ferro. (40)

Em revisão de 2011, o risco aumentado de malária devido à suplementação de ferro foi descartado. Pensava-se que o ferro livre circulante em crianças tratadas em áreas com alta prevalência de malária ficaria à disposição do parasita, favorecendo seu crescimento. Este estudo mostrou que o tratamento isolado com ferro (sem ácido fólico) ou combinado com antimaláricos não aumentou o risco de malária clínica ou de morte em crianças com ou sem anemia, nessas áreas endêmicas em que a vigilância da doença era regular e o tratamento fornecido, assim como não aumentou o risco de outras infecções. (57) A maior aderência ao tratamento da anemia melhora os desfechos para a saúde em crianças que vivem em áreas de malária endêmica. (58) Um estudo clínico randomizado foi realizado na Tanzânia, em região de malária endêmica, para avaliar se o tratamento da anemia com dois esquemas de ferro (dose baixa de ferro como suplemento com lactato de ferro 2,5 mg mais composto férrico-EDTA 2,5 mg) *versus* esquema padrão (dose alta com lactato ferroso 10 mg) era tão eficaz para corrigir a anemia de crianças com idade menor que 5 anos e para determinar se o tratamento aumentava o risco de malária. A conclusão foi que o tratamento com baixas doses de ferro podem ser usados com segurança em áreas de malária endêmica para corrigir a ADF, diminuindo os efeitos adversos do ferro em dose mais alta e que a presença de parasitemia por malária permaneceu constante, sem aumento da prevalência da doença durante o tratamento da anemia. A avaliação de rotina de trofozoítas no sangue e o tratamento imediato da malária ao primeiro sinal de febre são medidas suficientes para prevenir complicações graves da doença. A OMS recomenda que programas de controle de anemia em áreas como essa, sejam concomitantemente acompanhados por programas de controle da malária. (59)

Estudos mais antigos haviam mostrado que a suplementação de ferro melhorava de forma impactante os níveis de deficiência de ferro e de anemia sem evidência de aumento de risco de malária. (60) Um estudo randomizado com crianças de campo de refugiados na Tanzânia comparou três diferentes esquemas de tratamento para ADF em zona endêmica para malária, concluindo que o tratamento inicial para malária e helmintos seguido de ferro três vezes por semana mais ácido fólico resultou em aumento dos níveis de hemoglobina; que o uso de sulfametoxazol-pirimetamina mensal mais vitaminas A e C três vezes por semana contribui para melhorar as reservas de ferro; e que o uso de sulfametoxazol-pirimetamina mensal acelera a recuperação das reservas de ferro, presumivelmente

por prevenir a infecção por malária, sendo importante onde a doença assintomática é prevalente ou o acesso aos cuidados é limitado. (61)

Para o tratamento da ADF na doença renal crônica, ver o PCDT específico.

8.3 FÁRMACOS

Uso interno (via oral, VO):

- Sulfato Ferroso - 40 mg de ferro elementar por comprimido
- Sulfato Ferroso - 25 mg/mL de ferro elementar em solução oral
- Sulfato Ferroso - 5 mg/ mL de ferro elementar em xarope

Uso intravenoso (IV):

- Sacarato de hidróxido férrico 100 mg de ferro injetável, frasco-ampola de 5 mL

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

As doses terapêuticas usuais dos medicamentos preconizados neste Protocolo são:

Sulfato ferroso – tratamento:

- crianças: 3 a 6 mg/kg/dia de ferro elementar, sem ultrapassar 60 mg/dia.
- gestantes: 60 a 200 mg/dia de ferro elementar associadas a 400 mcg/dia de ácido fólico.
- adultos: 120 mg/dia de ferro elementar.
- idosos: 15 mg/dia de ferro elementar.

Sacarato de hidróxido férrico – tratamento:

Fórmula para cálculo da dose total IV de ferro a ser administrada:

Ferro (mg) = (Hb desejada conforme sexo e idade do paciente – Hb atual em g/dL) x Peso corporal (kg) x 2,4 + 500 mg

A dose deve ser administrada em hospital, em infusão IV lenta, por 30 minutos, de uma a três vezes na semana, com intervalos mínimos de 48 horas e não ultrapassando 300 mg em cada dose.

Para as gestantes o peso corporal deve ser o de antes da gestação. (47)

8.5 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento da ADF deverá ser por 6 meses após a Hb ter normalizado, que é o tempo necessário para repor as reservas de ferro do organismo. (40)

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O objetivo principal da terapia é melhorar os sintomas e, na sequência, melhorar os parâmetros hematológicos e os biomarcadores do ferro. O paciente notará uma sensação de bem-estar nos primeiros dias do tratamento e o desaparecimento de sintomas mais intensos como a pica ou a síndrome das pernas inquietas. Uma reticulocitose discreta pode ser vista nos primeiros dias do tratamento, e a Hb aumenta lentamente em uma a duas semanas, chegando a um aumento de 2 g/dL em três semanas. O déficit vai diminuir à metade em aproximadamente quatro semanas e normalizar em seis a oito semanas, se não houver perda sanguínea associada. Clinicamente, há reconstituição das papilas linguais ao longo do processo de cura da DF, em semanas a meses. As reservas de ferro serão repostas ao longo de seis meses do tratamento. O objetivo é manter os pacientes com uma vida produtiva, minimizando ao máximo os efeitos adversos do medicamento em uso. (40)

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização deve ser feita através da vigilância dos sintomas e da hemoglobina com intervalos de 8 semanas e da ferritina a cada 3 meses. (41)

Para as gestantes o controle de hemograma deve ser feito a cada 4 semanas. A ferritina deve ser realizada no final do sexto mês e no final da gestação. (5)

10 Acompanhamento pós-tratamento

Todos os pacientes deverão passar por consultas clínicas de rotina, no mínimo a cada oito semanas, para acompanhamento da sua doença. Na gestação, o ideal são consultas com intervalo de três a quatro semanas.

Todos deverão ser acompanhados para a verificação da aderência ao tratamento e da avaliação dos efeitos adversos do ferro de uso VO ou IV.

11 Regulação/controle/avaliação pelo gestor

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

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

12 Esclarecimento e responsabilidade

É obrigatório cientificar o paciente, ou seu responsável legal, sobre potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

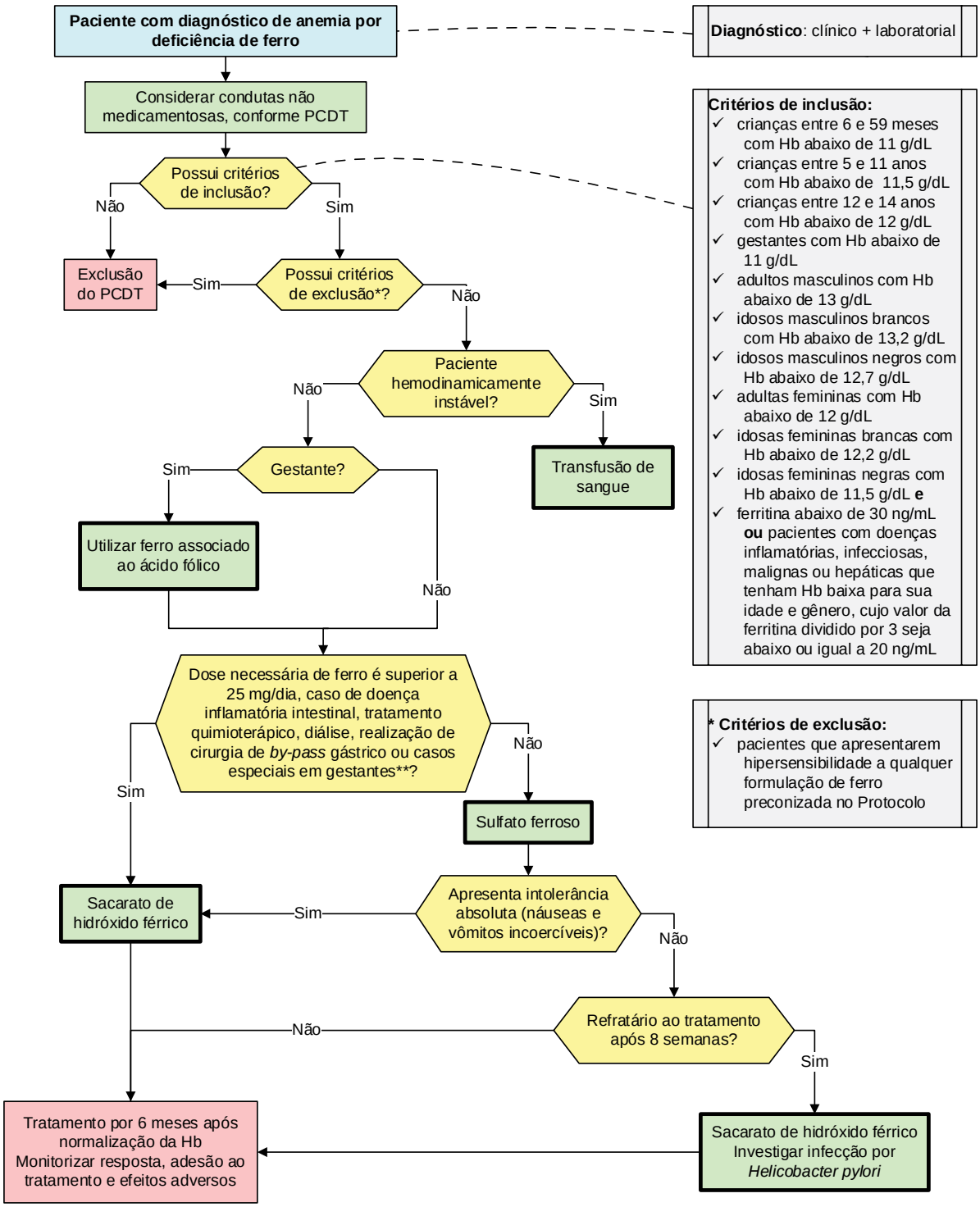
13 Referências bibliográficas

1. World, Health, Organisation. Iron Deficiency Anaemia - Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers. World Health Organisation: WHO/NHD/01.3; 2001.
2. Lopes MC, Ferreira LO, Batista Filho M. [Use of daily and weekly ferrous sulfate to treat anemic childbearing-age women]. Cad Saude Publica. 1999;15(4):799-808.
3. Hawamdeh HM, Rawashdeh M, Aughsteen AA. Comparison between once weekly, twice weekly, and daily oral iron therapy in Jordanian children suffering from iron deficiency anemia. Matern Child Health J. 2013;17(2):368-73.
4. Schrier SL. Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in the adult. UpToDate [Internet]. 2014.
5. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. [Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2011;40(3):185-200.
6. Gupta A, Manaktala U, Rathore AM. A randomised controlled trial to compare intravenous iron sucrose and oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014;30(2):120-5.
7. Noronha JA, Al Khasawneh E, al. E. Anemia in Pregnancy - Consequences and Challenges: A Review of Literature. Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynecology. 2012;4(1):64-70.
8. Logan EC, Yates JM, Stewart RM, Fielding K, Kendrick D. Investigation and management of iron deficiency anaemia in general practice: a cluster randomised controlled trial of a simple management prompt. Postgrad Med J. 2002;78(923):533-7.
9. Berber I, Diri H, Erkurt MA, Aydogdu I, Kaya E, Kuku I. Evaluation of ferric and ferrous iron therapies in women with iron deficiency anaemia. Adv Hematol. 2014;2014:297057.
10. Haider BA, Olofin I, Wang M, Spiegelman D, Ezzati M, Fawzi WW, et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013;346:f3443.
11. Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG, Casasbuenas A. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD003094.
12. Saúde. BMdSSdAà. Política Nacional de Alimentação e Nutrição. In: Básica. DdA, editor.: Ministério da Saúde. Brasília - DF.; 2012. p. 84 p.
13. Jordão RE, Bernardi JL, Barros Filho AdA. Prevalência de anemia ferropriva no Brasil: uma revisão sistemática. Rev Paul Pediatr. 2009;27(1):90-8.
14. Silva RC, Ferreira HdS. Prevalência da anemia em crianças brasileiras, segundo diferentes cenários epidemiológicos. Rev NutrCampinas. 2010;23(3):433-44.
15. Vieira ACF, Diniz AS, Cabral PC, Oliveira RS, Lola MMF, Silva SMM. Nutritional assessment of iron status and anemia in children under 5 years old at public day care centers. J Pediatric (Rio J). 2007;83(4):370-6.

16. Hadler MC, Sigulem DM, Alves MeF, Torres VM. Treatment and prevention of anemia with ferrous sulfate plus folic acid in children attending daycare centers in Goiânia, Goiás State, Brazil: a randomized controlled trial. Cad Saude Publica. 2008;24 Suppl 2:S259-71.
17. Coutinho GG, Cury PM, Cordeiro JA. Cyclical iron supplementation to reduce anemia among Brazilian preschoolers: a randomized controlled trial. BMC Public Health. 2013;13:21.
18. Ferraz IS, Daneluzzi JC, Vannucchi H, Jordão AA, Ricco RG, L.A. DC. Prevalência da carência de ferro e sua associação com a deficiência de vitamina A em pré-escolares. (Porto Alegre). J Pediatr (Rio J). 2005;81(2):169-74.
19. Assunção MC, Santos IS, Barros AJ, Gigante DP, Vitora CG. Effect of iron fortification of flour on anemia in preschool children in Pelotas. Brazil: Rev Saude Publica. 2007;41st edition:539-48.
20. Silla LM, Zelmanowicz A, Mito I, Michalowski M, Hellwing T, Shilling MA, et al. High prevalence of anemia in children and adult women in an urban population in southern Brazil. PLoS One. 2013;8(7):e68805.
21. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron deficiency and child and maternal health. Am J Clin Nutr. 2009;89(3):946S-50S.
22. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. J Nutr. 2005;135(2):267-72.
23. Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. J Nutr. 2005;135(4):850-5.
24. Taylor TA, Kennedy KA. Randomized trial of iron supplementation versus routine iron intake in VLBW infants. Pediatrics. 2013;131(2):e433-8.
25. Thompson J, Biggs BA, Pasricha SR. Effects of daily iron supplementation in 2- to 5-year-old children: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2013;131(4):739-53.
26. Coutinho GG, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Effectiveness of two programs of intermittent ferrous supplementation for treating iron-deficiency anemia in infants: randomized clinical trial. Sao Paulo Med J. 2008;126(6):314-8.
27. Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. J Pediatr. 1996;129(3):382-9.
28. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. The Cochrane Library [Internet]. 2014; (7).
29. Price EA, Schrier SL. Anemia in the older adult. UpToDate [Internet]. 2014.
30. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. Am J Clin Nutr. 2007;85(3):778-87.
31. Saúde. BMdSSdAà. Programa Nacional de Suplementação de Ferro. Manual de Condutas Gerais. In: Básica. DdA, editor.: Ministério da Saúde. Brasília - DF.; 2013. p. 24 p.:il.
32. Dodd JM, Dare MR, Middleton P. Treatment for woman with postpartum iron deficiency anaemia. The Cochrane Library [Internet]. 2014; (7).
33. World HO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf, accessed [date]: Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1); 2011.
34. Mahoney DH. Iron deficiency in infants and young children: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2014.
35. Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. Journal of Nutritional Science. 2013;2(14):1-14.
36. Casgrain A, Collings R, Harvey LJ, Hooper L, Fairweather-Tait SJ. Effect of iron intake on iron status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2012;96(4):768-80.
37. Ginder GD. Microcytic and hypochromic anemias. 24th Edition ed. Goldman's Cecil medicine2012. 6 p.
38. Wenzhen Y, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Donghai W, et al. Iron deficient anemia in Helicobacter pylori infection: meta-analysis of randomized controlled trials. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2010;45:665-76.
39. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. J Crohns Colitis. 2012;6(3):267-75.
40. Schrier SL, Auerbach M. Treatment of the adult with iron deficiente anemia. UpToDate [Internet]. 2014.
41. Mahoney DH. Iron deficiency anemia in infants and Young children: Treatment. UpToDate [Internet]. 2014.
42. Hafeez A, Ahmad P. Iron deficiency anaemia: continuous versus intermittent treatment in anaemic children. J Pak Med Assoc. 1998;48(9):269-72.
43. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops

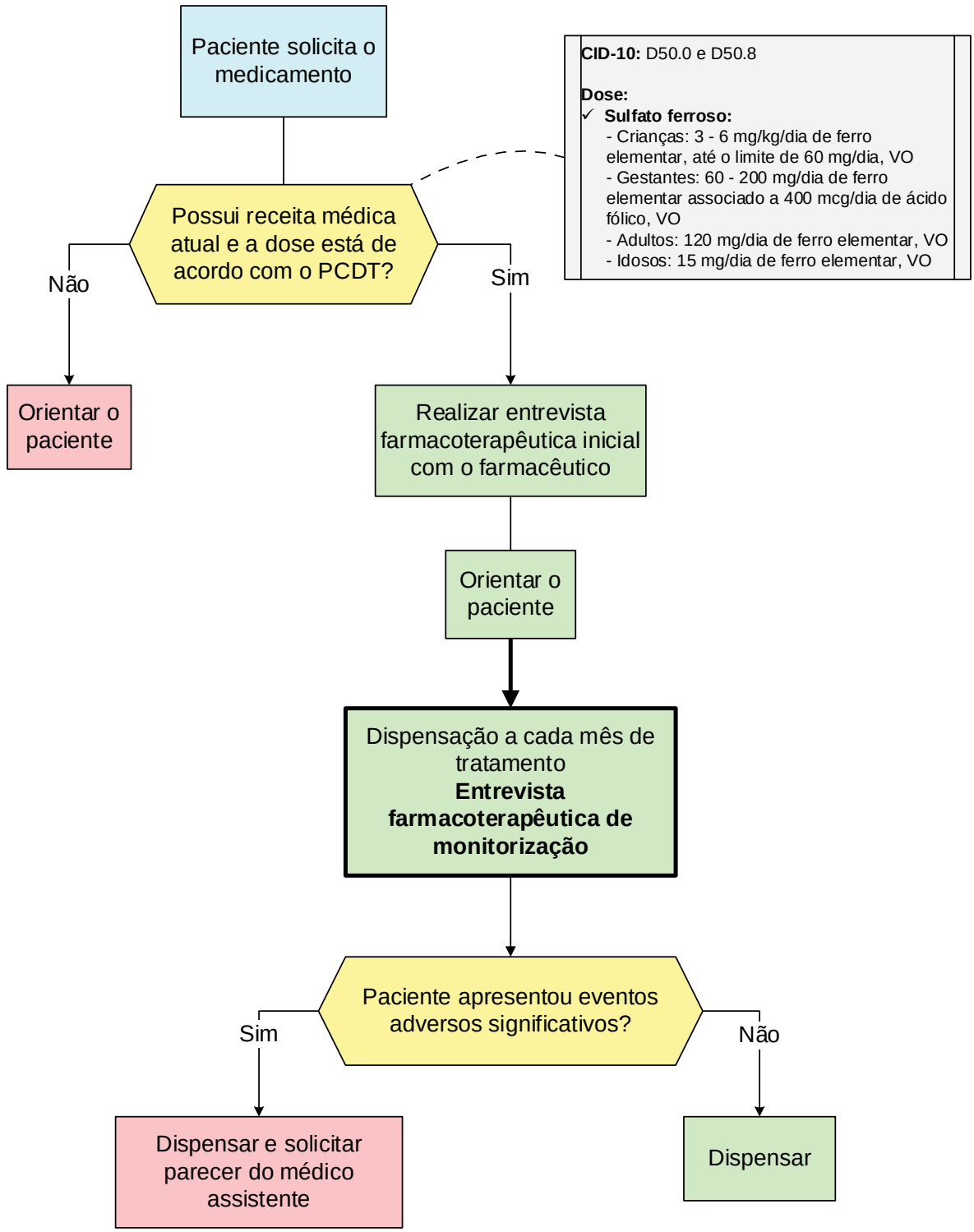
for treatment of anemia. Pediatrics. 2001;108(3):613-6.
44. Faqih AM, Kakish SB, Izzat M. Effectiveness of intermittent iron treatment of two- to six-year-old Jordanian children with iron-deficiency anemia. Food Nutr Bull. 2006;27(3):220-7.
45. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. BJOG. 2002;109(9):1009-14.
46. Abhilashini GD, Sagili H, Reddi R. Intravenous iron sucrose and oral iron for the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. J Clin Diagn Res. 2014;8(5):OC04-7.
47. Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route. Am J Obstet Gynecol. 2002;186(3):518-22.
48. Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. Obstet Gynecol. 2005;106(6):1335-40.
49. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, Bates G, Robertson IK, Smith L, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. J Intern Med. 2010;268(3):286-95.
50. Kochhar PK, Kaundal A, Ghosh P. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: a randomized clinical trial. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(2):504-10.
51. Daniilidis A, Giannoulis C, Pantelis A, Tantanasis T, Dinas K. Total infusion of low molecular weight iron-dextran for treating postpartum anemia. Clin Exp Obstet Gynecol. 2011;38(2):159-61.
52. Verma S, Inamdar S, Malhotra N. Intravenous Iron Therapy versus Oral Iron in Postpartum Patients in Rural Area. Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology. 2011;3(2):67-70.
53. Dede A, Uygur D, Yilmaz B, Mungan T, Uğur M. Intravenous iron sucrose complex vs. oral ferrous sulfate for postpartum iron deficiency anemia. Int J Gynaecol Obstet. 2005;90(3):238-9.
54. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. BJOG. 2006;113(11):1248-52.
55. Perelló MF, Coloma JL, Masoller N, Esteve J, Palacio M. Intravenous ferrous sucrose versus placebo in addition to oral iron therapy for the treatment of severe postpartum anaemia: a randomised controlled trial. BJOG. 2014;121(6):706-13.
56. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. Am J Med. 2005;118(10):1142-7.
57. Okebe JU, Yahav D, Shbita R, Paul M. Oral iron supplements for children in malaria-endemic areas. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD006589.
58. Schellenberg D, Kahigwa E, Sanz S, Aponte JJ, Mshinda H, Alonso P, et al. A randomized comparison of two anemia treatment regimens in Tanzanian children. Am J Trop Med Hyg. 2004;71(4):428-33.
59. Mosha TCE, Laswai HH, Assey J, Bennink MR. Efficacy of low-dose ferric-EDTA in reducing iron deficiency anaemia among underfive children living in malaria-holoendemic district of Mvomero, Tanzania. Tanzania Journal of Health Research. 2014;16(2):1-10.
60. Verhoef H, West CE, Nzyuko SM, de Vogel S, van der Valk R, Wanga MA, et al. Intermittent administration of iron and sulfadoxine-pyrimethamine to control anaemia in Kenyan children: a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9337):908-14.
61. Tomashek KM, Woodruff BA, Gotway CA, Bloland P, Mbaruku G. Randomized intervention study comparing several regimens for the treatment of moderate anemia among refugee children in Kigoma Region, Tanzania. Am J Trop Med Hyg. 2001;64(3-4):164-71.

Fluxograma de Tratamento
Anemia por deficiência de ferro



** Serão considerados casos especiais, a partir do 2º trimestre de gestação, casos de anemia moderada a grave (Hb abaixo de 9 g/dL) em que haja necessidade de correção rápida dos níveis de ferro, risco aumentado de hemorragia ou intolerância materna relevante e de anemia por outras comorbidades. Ou em caso de final da gestação, quando não há mais tempo para o ferro oral resultar no efeito desejado e que seja possível evitar uma transfusão de sangue no período antenatal.

Fluxograma de Dispensação de Sulfato Ferroso
Anemia por deficiência de ferro



Ficha Farmacoterapêutica
Anemia por deficiência de ferro

1 Dados do paciente

Nome:_____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço:_____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones:_____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Qual o tipo de alimentação que costuma ingerir?

Café da manhã

_____
_____
_____

Almoço

_____
_____
_____

Janta

_____
_____
_____

*Os alimentos fontes de ferro devem ser recomendados, principalmente as carnes vermelhas, vísceras (fígado e miúdos), carnes de aves, peixes e hortaliças verde-escuras, entre outros. Para melhorar a absorção do ferro, recomenda-se a ingestão de alimentos ricos em vitamina C, disponível nas frutas cítricas, como laranja, acerola e limão, evitando-se excessos de chá ou café, que dificultam esta absorção.

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.3 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial	8°sem	16°sem	24°sem	32°sem	40°sem	48°sem	56°sem
Data prevista								
Data realizada								
Hemoglobina								

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Ferritina					

Obs.: para as gestantes o controle de hemograma deve ser feito a cada 4 semanas. A ferritina deve ser realizada no final do sexto mês e no final da gestação.

3.1 Na segunda dispensação: anemia grave por deficiência de ferro, refratária ao tratamento após 8 semanas?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente, pois deve ser investigado se há a infecção pelo *Helicobacter pylori*. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.2 Houve melhora nos valores de hemoglobina e ferritina?
sim → Dispensar
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para revisão do plano terapêutico (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Na sétima dispensação: houve correção nos valores de hemoglobina e ferritina?
sim → Dispensar por mais 6 meses.
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para revisão do plano terapêutico (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.4.1

3.4.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.5 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Sulfato ferroso para anemia por deficiência de ferro

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.
Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença
- A anemia por deficiência de ferro é uma condição na qual o organismo não possui ferro suficiente para produzir as células vermelhas do sangue em quantidade adequada.
- Caracteriza-se por cansaço, fraqueza, boca seca, síndrome das pernas inquietas, vontade de comer papel, terra, gelo, entre outros.
- As causas dessa condição são muitas, desde a alimentação pobre em ferro, perdas de sangue, gravidez até outras doenças. Ela pode ser corrigida com alimentação rica em ferro, bem como, quando indicada, uso de suplementos à base de ferro.

2 Medicamento
- Este medicamento leva à cura da anemia, eliminando os sintomas associados.

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

4 Administração do medicamento
- Tome os comprimidos, com ajuda de água ou suco de frutas, de preferência 1h antes ou 2h após as refeições para um melhor efeito do medicamento. Entretanto, se não é bem tolerado, para diminuir os sintomas desagradáveis que possam ocorrer, também poderá ser tomado junto às refeições.
- A solução oral e o xarope podem ser tomados puros, junto ou após as refeições.
- O medicamento também não deve ser tomado com alguns medicamentos como antiácidos (sais de alumínio, magnésio), bloqueadores da bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol), bebidas e suplementos com cálcio, alguns antibióticos, leite e ovos.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário. Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 Reações desagradáveis
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, constipação, fezes escuras, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Devem ser ingeridos alimentos ricos em ferro, tais como carnes vermelhas, vísceras (fígado e miúdos), carnes de aves, peixes e hortaliças verde-escuras, entre outros.
- Para melhorar a absorção do ferro, recomenda-se a ingestão de alimentos ricos em vitamina C, disponível na laranja, acerola e limão, e deve-se evitar tomar grandes quantidades de chá ou café, que dificultam sua absorção.
- Durante o tratamento com ferro é normal ocorrer um escurecimento das fezes.

9 EM CASO DE DÚVIDAS

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

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____
_____
_____
_____
_____

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

ARTRITE PSORÍACA

Portaria SAS/MS nº 1.204, de 4 de novembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em 30/06/2014, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, a busca com os unitermos ("Arthritis, Psoriatic"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh], restringindo-se a estudos em humanos, a ensaios clínicos randomizados e a meta-análises em português, espanhol e inglês, identificou 157 artigos.

Na base de dados Embase, a busca com os termos 'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis' AND 'treatment'/exp, restringindo-se a estudos em humanos, a ensaios clínicos randomizados, a meta-análises e a revisões sistemáticas em português, espanhol e inglês, identificou 241 artigos.

Na base de dados da Cochrane, a busca com os termos 'psoriatic and arthritis: ti' localizou 33 revisões sistemáticas completas. Guidelines e o UpToDate (20.3) também foram incluídos na revisão.

Das referências, foram selecionados para a elaboração deste Protocolo revisões sistemáticas e meta-análises, ensaios clínicos randomizados e artigos de revisão, segundo critérios metodológicos e cronológicos. Foram excluídos trabalhos duplicados, relatos e séries de casos, estudos de validação, estudos sobre outras doenças, estudos com desfechos laboratoriais, com animais, com terapias sem fundamentação fisiopatológica [estudos como balneoterapia com lama do Mar Morto, terapia probiótica, suplementação de vitaminas (D e E e coenzima Q10) e uso de ácido salicílico em gel] ou indisponíveis no Brasil.

2 INTRODUÇÃO

A Artrite Psoríaca (AP), comumente chamada de psoriásica ou psoriática, tem sido definida como uma artrite inflamatória crônica associada à psoríase. Dentre suas manifestações clínicas cardinais, destacam-se acometimentos articulares periférico e axial, entesites, tenossinovites e dactilites. A AP caracteriza-se também por apresentar diversas manifestações extra-articulares típicas, entre elas os envolvimentos cutâneo (psoríase cutânea), ungueal (onicodistrofia), ocular (uveíte anterior), cardiovascular (doença valvar aórtica e aterosclerose), pulmonar (pneumonite intersticial) e renal (amiloidose, nefropatia por depósito de IgA) (1-4).

A AP compartilha diversos aspectos clínicos com as espondiloartrites, sendo classificada nesse grupo de doenças juntamente com a espondilite ancilosante (EA), artrite reativa, espondiloartrite associada à doença inflamatória intestinal, espondiloartrite indiferenciada e outras manifestações clínicas ligadas ao antígeno leucocitário humano (HLA), HLA-B27 (uveíte, bloqueio atrioventricular, insuficiência aórtica e artrite idiopática juvenil do subtipo artrite relacionada à entesite) (5,6).

Embora os estudos epidemiológicos sobre a AP tenham sido influenciados por uma série de fatores, incluindo a falta de consenso em relação aos critérios de classificação, a frequência da psoríase em diferentes áreas geográficas, os diversos métodos utilizados no diagnóstico bem como os diferentes desenhos de estudos avaliados (6), dois aspectos devem ser considerados na análise epidemiológica: as incidência e prevalência e a frequência de AP em pacientes com psoríase. Estudos revelaram incidência de 3,0-23,1 casos/100.000 pessoas e prevalência de 1-420 casos/100.000 pessoas, com resultados similares entre os países ocidentais (7-10). Em relação à frequência, estima-se que 6%-30% dos indivíduos com psoríase cutânea apresentem AP (11). Essa grande variação decorre especialmente dos diferentes critérios utilizados no diagnóstico e do tempo de evolução da psoríase cutânea.

Consultores: Giovana Gomes Ribeiro, Luiz Roberto de Fraga Brusch, Charles Lubianca Kohem, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Mileine Mosca, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Estudos internacionais demostraram que o pico de incidência da AP ocorre entre a quarta e a quinta décadas de vida (12), apresentando distribuição igual entre os sexos (7). A maioria dos pacientes (aproximadamente 70%) (13) apresenta psoríase cutânea 5-10 anos antes do surgimento das manifestações articulares (14).

No Brasil, estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com prevalência de 13,7% em relação às espondiloartrites. Outros dados demonstrados foram a predominância de ocorrência no sexo masculino (59% versus 41%) e a manifestação periférica da doença. Tal pesquisa foi realizada em 28 centros universitários e incluiu mais de 1.000 pacientes com diagnóstico de espondiloartrite (15).

Em relação à patogênese, a AP é uma doença autoimune poligênica, de etiologia indefinida, na qual as citocinas relacionadas a linfócito T desempenham papel central. Além disso, fatores ambientais (microtrauma e agentes infecciosos) têm sido relacionados. Em síntese, a ocorrência da AP está ligada a uma suscetibilidade genética complexa, associada a fatores ambientais e a mecanismos imunológicos (16-20).

Quanto ao prognóstico, descrições iniciais da doença sugeriram que a AP possui manifestações clínicas mais brandas quando comparada a outras artrites inflamatórias crônicas, entre elas a artrite reumatoide (AR). Entretanto, passadas duas décadas, ficou claro que a AP é mais agressiva do que o previamente relatado. Aproximadamente 20% dos pacientes desenvolvem uma forma destrutiva de artrite e aproximadamente 50% apresentam erosões articulares após os primeiros 2 anos de doença (21, 22).

Estudos recentes demonstraram que a AP ocasiona impacto negativo na função e na qualidade de vida semelhante ao que ocorre na AR (23), além de associar-se ao aumento da mortalidade cardiovascular e mortalidade precoce (24-27).

Em relação ao diagnóstico diferencial, a AP se distingue da AR pelas seguintes características clínicas: assimetria do envolvimento articular, acometimento da coluna lombar, apresentação oligoarticular, entesite, irite, lesões ungueais e fator reumatoide negativo (22). Quanto à diferenciação entre o acometimento axial da AP e da EA, importantes distinções têm sido descritas, entre elas menor prevalência no sexo masculino, menor gravidade da sacroileíte e do acometimento cervical, maior preservação da mobilidade espinhal e menor associação com o alelo HLA-B27 (28).

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- M07.0 Artropatia psoriática interfalangiana distal
- M07.3 Outras artropatias psoriáticas

4 Diagnóstico

A AP é reconhecida como uma doença inflamatória crônica multifacetada e de manifestações clínicas heterogêneas. Clinicamente, caracteriza-se por acometimentos cutâneo (psoríase), ungueal, do esqueleto axial (espondilite ou sacroileíte), de articulações periféricas bem como por entesites e dactilites. Embora tais características possam ocorrer de maneira não simultânea, é importante estar apto a reconhecê-las para melhor estimar sua influência no quadro clínico individual e avaliar a resposta ao tratamento (5).

Inexistem exames específicos para o diagnóstico de AP. Provas de atividade inflamatória, incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), estão elevadas em 50% dos casos. Anemia de doença crônica, hipergamaglobulinemia policlonal e hipoalbuminemia são observadas com menor frequência. Hiperuricemia pode ser encontrada em 20% dos casos. A análise do líquido sinovial por meio de citologias total e diferencial, bacterioscopia, bacteriologia e pesquisa de cristais pode ser útil para pacientes com monoartrite a fim de excluir possíveis diagnósticos diferenciais, entre eles as artropatia microcristalina e artrite séptica (5).

No que diz respeito aos fatores genéticos, mais de 40% dos pacientes com AP têm familiares de primeiro grau com psoríase cutânea ou AP. Investigações adicionais propuseram uma série de loci de suscetibilidade gênica, especialmente na região do complexo maior de histocompatibilidade. Pesquisas demonstraram que, diferentemente do que ocorre na EA, em que o HLA-B27 corresponde a 50% da susceptibilidade genética, a maior região de interesse na psoríase e na AP situa-se no HLA-C, em genes envolvidos nas vias Th17, Th2 e na via de sinalização NFκB (29, 30). Estudo nacional sobre a prevalência do HLA-B27 em indivíduos com AP demonstrou que apenas 20% apresentavam o alelo HLA-B27 (31), corroborando dados prévios que demonstraram frequência menor do HLA-B27 na AP do que na EA (32).

Diversas alterações radiográficas típicas têm sido identificadas na AP periférica e na AP axial, incluindo a predileção pelas articulações interfalangianas, envolvimento assimétrico de mãos e pés, erosão marginal com proliferação óssea adjacente, ausência de osteopenia justa-articular, acrosteólise e artrite mutilante, periostite periarticular, deformidade tipo "lápis na taça", calcificação paravertebral, sacroileíte assimétrica e acometimento da coluna cervical com relativa preservação da região tóraco-lombar. Nos últimos anos, outras técnicas de imagem como a ultrassonografia (US) e a ressonância magnética (RM) trouxeram grande contribuição ao estudo da AP, permitindo a detecção de uma ampla gama de anomalias características da AP, entre elas as entesites, dactilites, sinovites e alterações precoces do esqueleto axial (5,6).

Embora a AP seja reconhecida como uma doença reumatológica distinta, ainda há controvérsias em relação aos critérios de classificação.

Historicamente utilizados, os critérios de classificação propostos por Moll e Wright (33), em 1973, baseavam-se predominantemente em características clínicas, diferenciando cinco padrões: acometimento predominante das interfalangianas distais, monoartrite e oligoartrite assimétrica, acometimento axial, poliartrite soronegativa e artrite mutilante. Entretanto, na prática, muitos pacientes apresentavam diversos padrões combinados (manifestações axiais e periféricas ou poliartrite com acometimento de interfalangianas distais) ou exibiam outros padrões clínicos (entesopatia, distrofia ungueal ou dactilite).

Com o passar dos anos, inúmeras definições foram propostas com o intuito de facilitar a comparação de casos clínicos entre diferentes centros de referência e institutos de pesquisa, entre elas os critérios sugeridos por Bennett e colaboradores (34), Gladman e colaboradores (35), Vasey e Espinoza (36), European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG) (37), McGonagle e colaboradores (38) e Fournie e colaboradores (39). A falta de critérios classificatórios padronizados, amplamente aceitos e validados é bastante problemática. A inclusão de amostras heterogêneas em estudos populacionais acrescenta fatores de confusão nas pesquisas clínicas, dificultando a interpretação dos resultados de estudos que avaliam prognóstico e terapêutica (40).

Recentemente, o CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis Study Group), reconhecido grupo de estudo que envolve diversos países e inúmeros centros de pesquisa, propôs critérios de classificação para a AP de fácil aplicação clínica (40). Em estudo comparativo com outros critérios, demonstrou especificidade de 98,7% e sensibilidade de 91,4% (40,41). Em virtude de sua aplicabilidade clínica e dos níveis de sensibilidade e especificidade, adotar-se-á esse critério de classificação neste Protocolo (Apêndice 1).

Para o diagnóstico de doença inflamatória articular, devem ser consideradas as seguintes manifestações:

1. artrite periférica: diagnóstico estabelecido por reumatologista com a descrição detalhada de dor e aumento de partes moles ou derrame articular em articulações periféricas ou de alterações radiológicas à radiografia, US, tomografia computadorizada (TC) ou RM;

2. artrite axial: diagnóstico estabelecido por reumatologista com a descrição detalhada de acometimento de:

a) coluna (dor em coluna cervical, torácica ou lombar com mais de três meses de evolução que melhora com o exercício e não é aliviada com o repouso); ou

b) articulações sacroilíacas (dor associada a diagnóstico radiológico de sacroileíte). Diagnóstico de sacroileíte por radiografia simples (com sacroileíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou RM de articulações sacroilíacas com edema de medula óssea, sendo os graus de sacroileíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas assim definidos: 0=normal; 1 = alterações suspeitas; 2 = alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3 = alterações inequívocas (sacroileíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4 = anquilose total, conforme os critérios estabelecidos pelo grupo ASAS *(Assessment in Spondylo Arthritis International Society)* (42);

3. entesite: diagnóstico estabelecido por descrição detalhada de dor e aumento de volume em região de enteses (local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas) ou por alterações em exames de imageçm (radiografia, US, TC ou RM).

A heterogeneidade das manifestações clínicas na AP é tanta que a utilização de expressão doença psoríaca tem sido proposta como a forma mais adequada de traduzir o quadro clínico desta doença. Além disso, os pacientes podem apresentar algumas ou todas as manifestações da doença, dificultando a avaliação de sua importância relativa, especialmente quanto à terapêutica. Ainda que, em termos teóricos, cada um dos acometimentos possa ser considerado separadamente, na prática as decisões em relação à conduta a se adotar devem levar em conta o acometimento global dos pacientes (43).

Com o advento de novos fármacos, a necessidade de instrumentos validados capazes de refletir a atividade de doença e resposta ao tratamento ficou mais evidente. Idealmente estes instrumentos devem ser capazes de avaliar individualmente a doença bem como refletir o efeito global em todas as dimensões nas quais o paciente tenha sido afetado (43).

Embora as diferenças entre AR e AP estejam bem estabelecidas em termos clínicos, genéticos e imunológicos, muitos dos instrumentos inicialmente utilizados na avaliação da atividade e resposta terapêutica na AP foram adaptados ou derivados da AR. Atualmente, está claro que medidas usadas na avalição de pacientes com AR, entre elas o *Disease Activity Score* (DAS), o *European League Against Rheumatism* (EULAR) e o A*merican College of Rheumatology* (ACR) *Response Criteria*, consideram apenas o acometimento articular, deixando de representar aspectos importantes, como entesites, dactilites e acometimentos cutâneo, ungueal e axial (43).

Outros instrumentos propostos posteriormente, como os *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), *Psoriatic Arthritis Joint Activity Index* (PsAJAI), *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), apesar de específicos para a AP, também apresentam limitações relevantes, entre elas a inclusão de provas de atividade inflamatória consideradas altamente variáveis e a avaliação exclusiva do componente articular (43,44). Por esses motivos, tais instrumentos não serão recomendados neste Protocolo.

Recentemente, o *Group for Research in Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPAA) em colaboração com *Outcome Measures for Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) estabeleceu uma série de critérios a serem avaliados em pacientes com AP, permitindo a criação de um novo instrumento de avaliação, o *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI) (45-47). O CPDAI pode também ser usado como medida de gravidade de doença e recentemente foi validado em um grande ensaio clínico de pacientes com AP (48).

No entanto, embora haja consenso sobre a importância de avaliar e classificar pacientes com AP levando em conta as diferentes formas de acometimento da doença e que uma ferramenta de desfechos compostos exequível na prática clínica facilitaria as decisões terapêuticas e pesquisas científicas, permanece em debate qual o melhor instrumento de desfechos compostos a ser adotado. Por este motivo, serão adotadas neste Protocolo medidas classicamente usadas na avaliação músculo-esquelética de pacientes com espondiloartrite, como os índices BASDAI (*Bath Ankylosing Disease Activity Index*) e MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*).

O BASDAI é um instrumento de autoavaliação da atividade de doença, proposto e validado para as espondiloartrites, que investiga a intensidade da dor articular (periférica e axial) e da dor nas enteses bem como a intensidade e a duração da rigidez matinal. É um teste confiável, sensível à mudança e que reflete o estado geral da doença (49, 50). O MASES é um instrumento muito utilizado para avaliação de entesites nas espondiloartrites, cujo escore clínico é considerado de fácil execução e com boa correlação ultrassonográfica (49,51,52).

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de AP segundo os critérios CASPAR (40), ou seja, doença inflamatória articular e pontuação igual ou maior que 3 nos demais critérios (psoríase, distrofia ungeal, fator reumatoide, dactilite e radiografia), conforme o Apêndice 1.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições, de acordo com a terapia indicada:

Para anti-inflamatório não esteroidal (AINE): úlcera péptica ativa, insuficiência renal crônica, discrasia sanguínea, crise de asma, urticária ou rinite ou hipersensibilidade aos medicamentos;

Para glicocorticoides: diabete mélito (DM) descompensado, infecção sistêmica, úlcera péptica ativa, hipertensão arterial sistêmica (HAS) descompensada ou hipersensibilidade aos medicamentos;

Para o metotrexato (MTX): gravidez e lactação, infecção sistêmica, alcoolismo, depressão da medula óssea, insuficiência hepática, úlcera péptica ativa ou hipersensibilidade ao medicamento;

Para a leflunomida: gravidez e lactação, insuficiência hepática, insuficiência renal moderada a grave, depressão da medula óssea, infecção sistêmica ou hipersensibilidade ao medicamento;

Para a sulfassalazina (SSZ): gravidez e lactação, obstrução urinária ou intestinal, porfiria, depressão da medula óssea, insuficiência hepática, insuficiência renal moderada a grave ou hipersensibilidade ao medicamento;

Para a ciclosporina: gravidez e lactação, infecção sistêmica, HAS descompensada, insuficiência renal moderada a grave, neoplasia ou hipersensibilidade ao medicamento;

Para medicamentos anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF-alfa): gravidez e lactação, infecção sistêmica, tuberculose sem tratamento, neoplasia nos últimos cinco anos, insuficiência cardíaca moderada a grave ou hipersensibilidade aos medicamentos.

7 Casos especiais

Em casos de gravidez e lactação, a indicação do tratamento medicamentoso deverá ser considerada mediante análise de risco-benefício, uma vez que, com exceção dos glicocorticoides e anti-inflamatórios não esteroidais, os demais fármacos previstos neste Protocolo relacionam-se com dados apontando risco de teratogenicidade. Pacientes candidatos ao uso de medicamentos anti-TNF-alfa com hepatopatia viral (especialmente por vírus B) e pneumopatia crônica, bem como aqueles que receberam tratamento de tuberculose (TB) também devem ser avaliados quanto ao risco-benefício.

8 Tratamento

8.1 Tratamento não medicamentoso

As doenças autoimunes têm sido associadas à aterosclerose acelerada, elevando os riscos cardiovascular e cerebrovascular (53). Pesquisa confirmou que AP, assim como outras artrites inflamatórias crônicas, está associada ao aumento da mortalidade cardiovascular (54). Fatores de risco tradicionais, assim como mediadores inflamatórios sistêmicos, têm sido implicados no desenvolvimento das doenças vasculares associadas (55), e estudo demonstrou aumento na prevalência de obesidade, HAS, DM, dislipidemia, doença vascular periférica, cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular em pacientes com AP quando comparados aos controles (56).

Em decorrência desses achados, sugere-se a adoção de medidas não farmacológicas no tratamento de pacientes com AP, entre elas o controle dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, o abandono do fumo e outras drogas, a suspensão do uso abusivo de álcool, bem como estímulo à prática de exercícios físicos e à perda de peso.

Em relação à terapia de reabilitação, dispõe-se de um número muito reduzido de publicações avaliando pacientes com espondiloartrites. Além disso, a maioria dos dados advém de estudos envolvendo pacientes com EA. Embora não existam protocolos definidos de reabilitação física para pacientes com AP, de maneira geral há consenso sobre a utilização de técnicas de cinesioterapia e hidrocinesioterapia na reabilitação física destes pacientes (57), objetivando o fortalecimento muscular, alongamento, condicionamento cardiovascular e exercícios posturais e respiratórios (58). Em particular, a terapia física supervisionada demonstrou melhora da capacidade da função, dor e saúde global, quando comparada a exercícios individuais não supervisionados (59). Sugere-se, assim, neste Protocolo, a adoção de terapia física supervisionada como tratamento não farmacológico dos pacientes com AP.

8.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso da AP inclui anti-inflamatórios não esteroidais -AINE, glicocorticoides e medicamentos modificadores do curso da doença - MMCD (sulfassalazina - SSZ, metotrexato - MTX, leflunomida, ciclosporina e agentes biológicos anti-TNF-alfa) (60, 61). Define-se MMCD como o fármaco capaz de inibir a progressão da doença.

Dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo avaliaram o uso de AINE em pacientes com AP e demonstraram melhora nos sinais e sintomas da doença a curto prazo (62, 63).

Estudos comparativos não evidenciaram qualquer diferença de eficácia entre os diferentes AINEs (64-66).

Apesar de não haver superioridade de um AINE sobre outro, é necessário considerar mais uma opção terapêutica para o tratamento de AP, principalmente no caso dos pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares e gastrointestinais (67,68). O naproxeno tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINEs utilizados para o tratamento de EA.

Inexistem ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de glicocorticoides no tratamento da AP. Uma revisão sistemática concluiu que glicocorticoide intra-articular pode ser indicado, especialmente para pacientes com mono- ou oligoartrite, e sob a forma sistêmica em casos que apresentem poliartrite com sinovite exuberante, sem resposta ou com contraindicação ao uso de AINE (69).

Em relação aos MMCDs, embora o MTX seja o medicamento mais comumente utilizado, existem poucos estudos controlados avaliando sua eficácia na AP. Além disso, o uso de doses inferiores às utilizadas habitualmente na prática clínica, o número expressivo de perdas e a falta de informações acerca das manifestações clínicas predominantes prejudicam a análise dos resultados disponíveis. Estudo observacional longitudinal apontou mudanças no uso do MTX em pacientes com AP na última década, passando esse fármaco a ser utilizado em doses maiores e incluindo indivíduos com menor tempo e progressão radiográfica da doença (70). Tais aspectos podem explicar a resposta clínica favorável encontrada em diversos estudos (70-72).

Numa revisão sistemática na qual foram analisados 6 ensaios clínicos randomizados (73-78) comparando SSZ com placebo, a SSZ demonstrou eficácia no tratamento da AP (79). No entanto, o estudo sugere que pacientes com espondiloartrite predominantemente axial podem exibir resposta a SSZ inferior, quando comparados àqueles com acometimento periférico predominante (80).

Embora não haja estudos do tipo ensaio clínico randomizado comparando ciclosporina versus placebo em pacientes com AP, três estudos avaliaram seus efeitos contra outros MMCDs, demonstrando boa resposta e tolerância (72,81,82).

Um ensaio clínico randomizado (83) e dois estudos abertos (84, 85) analisaram o uso de leflunomida em pacientes com AP, indicando eficácias articular e cutânea.

Quanto aos agentes biológicos anti-TNF-alfa, ensaios clínicos controlados com doentes de AP demonstraram melhora na atividade da doença, na capacidade funcional e na qualidade de vida com o uso em monoterapia ou associado a outros MMCD, como MTX e ciclosporina (86-91). Pacientes tratados por 6, 12 e 24 meses com anti-TNF-alfa apresentaram menor progressão radiográfica, quando comparados aos do grupo placebo (91-94). Estudos demonstraram que os anti-TNF-alfa infliximabe, etanercepte e adalimumabe apresentaram igual resposta clínica em pacientes com AP (95-97). Diante da fragilidade das evidências de eficácia e segurança apresentadas e de as mesmas não comprovarem o efeito do golimumabe em pacientes com AP ativa sem resposta a tratamentos prévios com MMCD, a Comissão de Avaliação de Tecnologias do SUS (CONITEC) decidiu pela não incorporação deste medicamento (98).

No que diz respeito ao tratamento com MMCD não biológicos, o MTX deve ser introduzido caso o paciente permaneça com sintomas musculoesqueléticos periféricos (articular, cutâneo, entesite ou dactilite) a despeito do uso de AINE. Em caso de intolerância ao MTX, deve-se introduzir outro MMCD não biológico (leflunomida, ciclosporina ou SSZ). Nos casos em que houver persistência dos sintomas periféricos, apesar do uso por três meses de um MMCD em dose preconizada, admitir-se-á a associação de até dois MMCD não biológicos (69,99,100)

Com base nas diretrizes da EULAR, recomenda-se que seja oferecida a opção de um segundo anti-TNF-alfa aos pacientes com AP por falha do primeiro utilizado por três meses, bem como aos que apresentarem hipersensibilidade ao primeiro utilizado. A resposta ao segundo anti-TNF-alfa também deve ser avaliada em três meses, devendo o medicamento ser suspenso em caso de falha terapêutica. Na ausência de resposta depois de, pelo menos, três meses de uso, na dose preconizada do segundo anti-TNF-alfa, pode ser considerado um terceiro, embora as evidências em favor dessa indicação sejam escassas (101,102).

Também embora existam poucos trabalhos científicos analisando a associação de dois MMCDs não biológicos ou de um MMCD não biológico associado a um anti-TNF-alfa, os dados disponíveis apontam que a utilização de terapia combinada pode ser indicada, a critério médico, nos casos de pacientes que apresentarem falha ao uso de agente isolado ou progressão de doença a despeito do esquema terapêutico instituído (72,103,104).

Referente aos MMCDs não biológicos, a associação de até dois imunossupressores previstos neste Protocolo deve levar em consideração uma série de fatores clínicos, entre eles a gravidade do acometimento cutâneo (indicativo da associação com ciclosporina), a presença de sintomas típicos de doença inflamatória do

trato gastrointestinal (indicativo da associação com SSZ) e o perfil de eventos adversos e comorbidades apresentadas pelo paciente (por exemplo, HAS ou insuficiência renal contraindicativa do uso de ciclosporina). Quanto aos agentes anti-TNF-alfa, os principais estudos são de associação com MTX e ciclosporina (90).

Em relação aos eventos adversos relacionados aos anti-TNF-alfa, destacam-se reações de hipersensibilidade, elevação dos níveis das enzimas hepáticas, descompensação de insuficiência cardíaca e infecções (105). Enfatiza-se a preocupação com o aumento na incidência de TB (particularmente relacionada aos anticorpos monoclonais), o potencial aumento da replicação viral relacionada especialmente ao vírus da hepatite B, o aumento na morbimortalidade de pacientes com pneumopatias intersticiais, os cuidados em relação à imunização e a controvérsia sobre o aumento no risco de neoplasias em longo prazo, dentre outros (106, 107). Em decorrência do aumento de risco de neoplasia cutânea não melanótica, recomenda-se cautela na prescrição desses agentes em pacientes com terapia prévia com fototerapia com luz ultravioleta tipo A e psoralênicos (108).

Em virtude do exposto, sugere-se a adoção do Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, do Ministério da Saúde (109), no que diz respeito à triagem, profilaxia e tratamento desta doença, bem como o acompanhamento do programa especial de imunização nos centros de referência de imunobiológicos especiais - CRIE do Sistema Único de Saúde - SUS (110).

O tratamento da AP deve-se dar conforme a manifestação musculoesquelética predominante: periférica (artrite, entesite ou dactilite) ou axial (dor em coluna de padrão inflamatório ou sacroileíte) e observar os passos descritos a seguir.

8.2.1 AP PERIFÉRICA (ARTRITE, ENTESITE OU DACTILITE)

a) Devem ser implementadas medidas não medicamentosa e iniciar AINE preconizado neste Protocolo, conforme esquema de administração, a critério médico.

b) Se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite um mês após a instituição de AINE em dose tolerável pelo paciente, deve-se substituí-lo por outro AINE preconizado neste Protocolo, ou considerar o uso de glicocorticoide. [Nos casos de mono- ou oligoartrite, deve-se considerar a aplicação intra-articular de glicocorticoide (até três aplicações ao ano) como alternativa ao uso de AINE. Nos casos de poliartrite com sinovite exuberante sem resposta ou com contraindicação ao uso de AINE, deve-se considerar o uso de glicocorticoide sistêmico por via oral na menor dose e pelo menor tempo possível.]

c) Se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite, incontroláveis após o uso de dois AINE diferentes ou de um AINE e glicocorticoide, em doses preconizadas, por três meses no total, deve-se considerar a associação ou a substituição por MMCD não biológico até a dose máxima tolerada. Recomenda-se inicialmente a utilização de um MMCD não biológico associado a AINE por três meses, com possibilidade de associação de um segundo MMCD não biológico se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite. Podem-se utilizar dois MMCDs não biológicos associados.

d) Se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite, a despeito do uso de MMCDs não biológicos administrados de forma isolada ou em associação, em doses máximas toleradas, por seis meses, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa isolado ou associado. Com base nos estudos publicados, admitir-se-á a associação a associação de MTX ou ciclosporina a anti-TNF-alfa.

e) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para artrite periférica, se uma ou mais articulações estiverem inflamadas, se o BASDAI for igual ou superior a 4 (EGN 0-10) ou se houver três ou mais articulações doloridas (Apêndice 2), a despeito do uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

f) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para entesite, se o BASDAI for igual ou superior a 4 e se houver enteses doloridas à pressão, se a avaliação pela Escala Visual Analógica – EVA for igual ou superior a 5 (Apêndice 3), a despeito do uso prévio de AINE e de dois MMCD administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

g) Deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa para dactilite, se o BASDAI for igual ou superior a 4 (EGN 0-10) e se houver dígitos edemaciados e doloridos difusamente (EVA igual ou superior a 5, conforme o Apêndice 3), a despeito do uso prévio de AINE e de dois MMCs administrados de forma isolada ou em associação por no mínimo seis meses.

8.2.2 AP axial

a) Ao diagnóstico, se o BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático com AINE e implementar medidas não medicamentosas. Se o BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se utilizar AINE preconizado neste Protocolo, conforme esquema de administração, a critério médico.

b) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4), a despeito do uso de AINE por um mês, substituí-lo por outro AINE preconizado neste Protocolo.

c) Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4) com dois AINE diferentes em doses adequadas por três meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa, conforme esquema de administração, a critério médico.

d) Nos casos de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica do anti-TNF-alfa, deve-se considerar substituição por outro anti-TNF-alfa. Se houver novamente falha do segundo anti-TNF-alfa em dose adequada por três meses, deve-se considerar a substituição por um terceiro.

8.3 Fármacos

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg.
- Naproxeno: comprimidos de 250 e 500 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral 100 mg/mL em frasco de 50 mL.
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco de 50 mg/2 mL.
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.
- Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg.
- Etanercepte: frasco-ampola de 25 mg e 50 mg, seringa preenchida de 50 mg.
- Infliximabe: frasco-ampola de 100 mg/10 mL.

8.4 Esquemas de administração

- Ibuprofeno: 600 a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas).
- Naproxeno: 500 a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas).
- Prednisona: 5 a 20 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas).
- Ciclosporina: 3 a 5 mg/kg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas).
- Leflunomida: 20 mg, por via oral, 1 vez/dia.
- Sulfassalazina: 500 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas).
- Metotrexato: 7,5 a 25 mg, via oral, subcutâneo ou intramuscular, a cada semana.
- Metilprednisolona: 40 a 80 mg, intra- ou periarticular, até 3 vezes/ano.
- Adalimumabe: 40 mg, subcutâneo, a cada 2 semanas (no máximo 2 vezes/mês).
- Etanercepte: 50 mg, subcutâneo, a cada semana (no máximo 4 vezes/mês).
- Infliximabe: 5 mg/kg, intravenoso, nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas.

8.5 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

O tempo de tratamento não pode ser pré-determinado, devendo o tratamento medicamentoso ser mantido enquanto houver benefício clínico.

Teoricamente, a remissão da AP poderia justificar a suspensão da terapia com MMCD. Em pacientes com AP manifestada predominantemente por artrite periférica, estudo de casos e controles demonstrou que a remissão ocorreu em cerca de 25% dos casos após a suspensão do fármaco. Já em relação ao envolvimento axial, embora não haja evidência direta do desfecho após a suspensão da terapia anti-TNF-alfa naqueles que alcançaram remissão, estudo prévio demonstrou que mais de 97% dos pacientes com EA apresentaram recidiva após a suspensão do anti-TNF-alfa, desaprovando de certa forma tal conduta. Inxistem dados sobre pacientes com AP que apresentam manifestação predominante de entesite ou dactilite (111,112).

Quanto aos critérios de interrupção da terapia com anti-TNF-alfa, a resposta deve ser avaliada três meses após o início do tratamento. Re-avaliações devem ser realizadas a cada seis meses (113). A interrupção do

tratamento deve ser considerada quando não houver a melhora descrita a seguir.

a) Artrite periférica predominante

Para pacientes com poliartrite (cinco ou mais articulações acometidas), deve haver redução de 50% ou mais no número de articulações dolorosas e edemaciadas, por meio de avaliação clínica. Para pacientes com mono- ou oligoartrite resistente aos MMCD, deve haver redução da dor em 50% ou mais de acordo com a EVA em relação à avaliação basal.

b) Entesite predominante

Para pacientes com menos de três enteses inflamadas, deve haver redução da dor em 50% ou mais de acordo com a EVA em relação à avaliação basal. Para pacientes com três ou mais enteses inflamadas, deve haver redução da dor em 20% ou mais de acordo com a escala MASES (Apêndice 4) em relação à avaliação basal.

c) Dactilite predominante

Para pacientes com menos de cinco dígitos inflamados, deve haver redução da dor em 50% ou mais de acordo com a EVA em relação à avaliação basal. Para pacientes com cinco ou mais dígitos inflamados, deve haver redução de pelo menos 20% do número de dígitos envolvidos em relação à avaliação basal.

d) Lombalgia ou sacroileíte

Deve haver melhora relativa de 50% ou mais ou melhora absoluta igual ou superior a 2 pontos segundo a escala BASDAI.

8.6 Benefícios esperados

Com o tratamento adequado, espera-se a melhora dos acometimentos ungueal, cutâneo, articular axial e periférico das entesites e dactilites, da capacidade funcional e da qualidade de vida (63,73,78,86,89,91,104,113-115).

9 Monitorização

A avaliação da resposta terapêutica deve ser monitorada pela avaliação clínica do acometimento periférico (artrite, entesite, dactilite) e do acometimento axial (coluna e articulações sacroilíacas), bem como pela aplicação das escalas adotadas neste Protocolo (BASDAI, MASES, EVA) e da avaliação de efeitos colaterais e risco cardiovascular (116).

Re-avaliações clínicas a cada 3 meses (se doença ativa) e a cada 6 meses (se doença estável, ou seja, sintomas controlados e ausência de mudança na terapêutica instituída) devem ser adotadas.

Velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa devem ser dosadas antes e durante o tratamento (nos períodos de maior atividade, a cada 1-3 meses), podendo ser úteis na avaliação de atividade de doença. Os exames laboratoriais, como hemograma, plaquetas, creatinina, aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP), devem ser realizados no início do tratamento e são o painel laboratorial de monitorização trimestral dos principais eventos adversos possíveis dos AINE, da SSZ, da ciclosporina, do MTX e dos anti-TNF, em especial anemia, elevação de aminotransferases/transaminases, insuficiência renal, elevação dos níveis pressóricos e sintomas infecciosos. Em caso de alteração nos resultados dos exames durante a monitorização do paciente, o médico pode, a critério clínico, reduzir a dose do medicamento ou interromper o tratamento.

Avaliação com radiografia simples ou RM deve ser realizada no início do tratamento e durante o acompanhamento, buscando, dependendo da manifestação predominante (axial ou periférica), possíveis danos estruturais, como o surgimento de erosões em articulações periféricas e/ou sinais de sacroileíte em atividade. Tais lesões, quando detectadas, podem indicar mudança de tratamento (117).

Antes do início do uso dos anti-TNF, recomenda-se investigação de TB latente (teste tuberculínico e radiografia simples de tórax), de hepatites virais B e C e de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Casos positivos devem ser considerados especiais, e a conduta a se adotar deve ser individualizada. De forma geral, caso de TB latente pode receber tratamento com anti-TNF-alfa após o tempo adequado de quimioprofilaxia (118,119).

Durante o uso de imunossupressores, especialmente os anti-TNF, a eficácia de algumas vacinas, tais como antipneumocócica e contra influenza, pode ser reduzida. O uso de vacinas com

vírus vivos (contra sarampo, varicela, febre amarela, bacilo de Calmette-Guerin - BCG e vacina Sabin oral contra a poliomielite) está contraindicado.

10 Acompanhamento pós-tratamento

O tratamento de AP é feito pelo tempo que resultar em benefício para o paciente. Nos casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas. Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados.

11 Regulação/controle/avaliação pelo gestor

Para fins de diagnóstico e de acompanhamento, recomenda-se que o tratamento seja realizado em serviços especializados que contemplem equipes multiprofissionais para o acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da AP exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas próprias, recomenda-se também que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade e para a prescrição de agentes biológicos. Para a administração dos anti-TNF, recomenda-se a criação de polos de aplicação, para maior racionalidade do uso e estabelecimento da efetividade destes medicamentos.

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

12 Termo de esclarecimento e responsabilidade - TER

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

13 Referências bibliográficas

1. Marsal S, Armadans-Gil L, Martínez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 1999;38(4):332-7.
2. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. Br J Rheumatol. 1994;33(9):834-9.
3. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls: the role of inflammation. Rheumatology (Oxford). 2008;47(5):718-23.
4. Kagan A, Husza'r M, Frumkin A, Rapoport J. Reversal of nephrotic syndrome due to AA amylodosis in psoriatic patients on long-term colchicines treatment. Case report and review of the literature. Nephron. 1999;82(4):348-53.
5. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: a systematic review. Int J Rheum Dis. 2010;13(4):300-17.
6. Akgul O, Ozgocmen S. Classification criteria for spondyloarthropathies. World J Orthop. 2011;2(12):107-15.
7. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. J Rheumatol. 2009;36(2):361-7.
8. Hellgren L. Association between rheumatoid arthritis and psoriasis in total populations. Acta Rheumatol Scand. 1969;15(4):316-26.
9. van Romunde LK, Valkenburg HA, Swart-Bruinsma W, Cats A, Hermans J. Psoriasis and arthritis. I. A population study. Rheumatol Int. 1984;4(2):55-60.
10. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol. 2005;53(4):573.
11. Leonard DG, O'Duff JD, Rogers RS. Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. Mayo Clin Proc. 1978;53(8):511-8.
12. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, Pantelidou K, Vafiadou E, Garantziotou V, et al. Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. Clin Rheumatol. 2005;24(6):583-9.
13. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. Br J Rheumatol. 1994;33(9):834-9.

14. Winterfield LS, Menter A, Gordon K, Gottlieb A. Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii87-90
15. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. Am J Med Sci. 2011;341(4):287-8.
16. Moll JM, Wright V. Familial occurrence of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 1973;32(3):181-201.
17. Pedersen OB, Svendsen AJ, Ejstrup L, Skytthe A, Junker P. On the heritability of psoriatic arthritis. Disease concordance among monozygotic and dizygotic twins. Ann Rheum Dis. 2008;67(10):1417-21.
18. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, Valeriano J, Kanik KS, Anderson BE, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 1999;42(10):2055-9.
19. Scarpa R, Del Puente A, di Girolamo C, della Valle G, Lubrano E, Oriente P. Interplay between environmental factors, articular involvement, and HLA-B27 in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 1992;51(1):78-9.
20. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N, Fagiolo U, Rizzi E, Rossini P, et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. Clin Exp Rheumatol. 1998;16(3):277-81.
21. Farhey Y, Hess EV. Psoriatic Arthritis and its Novel Therapeutics. Curr Rheumatol Rev 2010;6(1):64-71.
22. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii14-7.
23. Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2001;28(8):1842-6.
24. Mallbris L, Ritchlin CT, Ståhle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2006;8(5):355-63.
25. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2004;34(3):585-92.
26. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA. 2006;296(14):1735-41.
27. Gladman DD, Farewell VT, Wong K, Husted J. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient center. II. Prognostic indicators for death. Arthritis Rheum. 1998;41(6):1103-10.
28. Gladman DD, Brubacher B, Buskila D, Langevitz P, Farewell VT. Differences in the expression of spondyloarthropathy: a comparison between ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Clin Invest Med. 1993;16(1):1-7.
29. Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70 Suppl 1:i44-50.
30. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis-beyond the MHC. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(5):296-304.
31. Bonfiglioli R, Conde RA, Sampaio-Barros PD, Louzada-Junior P, Donadi EA, Bertolo MB. Frequency of HLA-B27 alleles in Brazilian patients with psoriatic arthritis. Clin Rheumatol. 2008;27(6):709-12.
32. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. Ann Intern Med. 2002;136(12):896-907.
33. Moll JM, Wright V. Psoriatic Arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55-78.
34. Bennett RM. Psoriatic arthritis. In: McCarty DJ, editor. Arthritis and allied conditions. 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1979. p. 645.
35. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)-an analysis of 220 patients. Q J Med. 1987;62(238):127-41.
36. Vasey F, Espinoza LR. Psoriatic arthropathy. In: Calin A, editor. Spondyloarthropathies. Orlando(FL): Grune & Stratton; 1984. p.151-85.
37. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum. 1991;34(10):1218-27.
38. McGonagle D, Conaghan PG, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. Arthritis Rheum. 1999;42(6):1080-6.
39. Fournié B, Crognier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux-Lefebvre V, Marc V, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis: a preliminary study in 260 patients. Rev Rhum Engl Ed. 1999;66(10):446-56.

40. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.
41. Taylor WJ, Marchesoni A, Arreghini M, Sokoll K, Helliwell PS. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2004;34(3):575-84.
42. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
43. Coates LC, Mumtaz A, Helliwell PS, Mease PJ, Callis-Duffin K, Krueger GG, et al. Development of a disease severity and responder index for psoriatic arthritis (PsA). Report of the OMERACT 10 PsA special interest group. J Rheumatol. 2011;38(7):1496-501.
44. Helliwell PS, Fitzgerald O, Mease PJ. Development of composite measures for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. J Rheumatol. 2012;39(2):398-403.
45. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2005;64(Suppl 2):ii49-54.
46. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Coates LC, Waxman R, O'Hara T, et al. Development Of A Composite Psoriatic Disease Activity Index [resumo]. Arthritis Rheum 2009;60 (Suppl 10):s200.
47. Mumtaz A, FitzGerald O. Application of the GRAPPA psoriatic arthritis treatment recommendations in clinical practice. Curr Rheumatol Rep. 2010;12(4):264-71.
48. FitzGerald O, Helliwell P, Mease P, Mumtaz A, Coates L, Pedersen R, et al. Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set. Ann Rheum Dis. 2012;71(3):358-62.
49. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S64-S85.
50. Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A. Clinimetria da artrite psoriásica. In: Salaffi F, Carotti M, Ciapetti A. Clinimetria nas espondiloartrites e suas imagens. Itália: Mattioli; 2010. p. 127-148.
51. Hamdi W, Chelli-Bouaziz M, Ahmed MS, Ghannouchi MM, Kaffel D, Ladeb MF, et al. Correlations among clinical, radiographic, and sonographic scores for enthesitis in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine. 2011;78(3):270-4.
52. Sivas F, Mermerci Başkan B, Erkol Inal E, Akbulut Aktekin L, Barça N, Ozoran K, et al. The relationship between enthesitis indices and disease activity parameters in patients with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol. 2009;28(3):259-64.
53. López-Pedrera C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. Clin Dev Immunol. 2012;97:46-8.
54. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1131-5.
55. López-Pedrera C, Pérez-Sánchez C, Ramos-Casals M, Santos-Gonzalez M, Rodriguez-Ariza A, Cuadrado MJ. Cardiovascular risk in systemic autoimmune diseases: epigenetic mechanisms of immune regulatory functions. Clin Dev Immunol. 2012;2012:974648.
56. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2006;33(11):2167-72.
57. Vlak T. [Spondyloarthritides: principles of rehabilitation.] Reumatizam. 2010;57(2):31-8.
58. Lubrano E, Spadaro A, Parsons WJ, Atteno M, Ferrara N. Rehabilitation in psoriatic arthritis. J Rheumatol Suppl. 2009;83:81-2.
59. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD002822.
60. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2012;71(3):319-26.
61. Gladman DD, Sieper J, Romain PL. Treatment of psoriatic arthritis [homepage na internet]. Filadélfia:Wolters Kluwer; 2011 [acesso em 8 mar 2012]. Disponível em: http://www.uptodate.com/online.

62. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. Clin Exp Rheumatol. 2001;19(1 Suppl 22):S17-20.
63. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Liu-Dumaw M, West CR. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2007;37(3):164-73.
64. Lassus A. A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease. Curr Med Res Opin. 1976;4(1):65-9.
65. Leatham PA, Bird HA, Wright V, Fowler PD. The run-in period in trial design: a comparison of two non-steroidal anti-inflammatory agents in psoriatic arthropathy. Agents Actions. 1982;12(1-2):221-4.
66. Lonauer G, Wirth W. [Controlled double blind study on the effectiveness and adverse effects of acemetacin and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis]. Arzneimittelforschung 1980; 30(8A):1440-4.
67. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006;332(7553):1302-8)
68. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98(3):266-74.
69. Soriano ER, McHugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. 2006;33(7):1422-30.
70. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. J Rheumatol. 2008;35(3):469-71.
71. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. Clin Exp Rheumatol. 1995;13(5):589-93.
72. Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64(6):859-64.
73. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Arthritis Rheum. 1996;39(12):2013-20.
74. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. Br J Rheumatol. 1990;29(1):46-9.
75. Fraser SM, Hopkins R, Hunter JA, Neumann V, Capell HA, Bird HA. Sulphasalazine in the management of psoriatic arthritis. Br J Rheumatol. 1993;32(10):923-5.
76. Dougados M, vam der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E, et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 1995;38(5):618-27.
77. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ, et al. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. J Rheumatol. 1995;22(5):894-8.
78. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. Br J Rheumatol. 1996;35(7):664-8.
79. Jones G, Crotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software;2004.
80. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study Arthritis Rheum. 1999;42(11):2325-9.
81. Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G, et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2001;28(10):2274-82.

82. Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. Clin Exp Rheumatol. 1995;13(5):589-93.
83. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 2004;50(6):1939-50.
84. Liang GC, Barr WG. Open trial of leflunomide for refractory psoriasis and psoriatic arthritis. J Clin Rheumatol. 2001;7(6):366-70.
85. Thami GP, Garg G. Leflunomide in psoriasis and psoriatic arthritis: a preliminary study. Arch Dermatol. 2004;140(10):1288-9.
86. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):163-8.
87. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum. 2004;50(7):2264-72.
88. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, van der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). Ann Rheum Dis. 2014;73(9):1689-94.
89. Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, et al. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. Ann Rheum Dis. 2006;65(8):1038-43.
90. Atzeni F, Boccassini L, Antivalle M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P. Etanercept plus ciclosporin versus etanercept plus methotrexate for maintaining clinical control over psoriatic arthritis: a randomised pilot study. Ann Rheum Dis. 2011;70(4):712-4.
91. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. Arthritis Rheum. 2007;56(8):2698-707.
92. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Continued Inhibition of Radiographic Progression in Patients with Psoriatic Arthritis Following 2 Years of Treatment with Etanercept. J Rheumatol. 2006;33(4):712-21.
93. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). Ann Rheum Dis. 2009;68(5):702-9.
94. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. J Rheumatol. 2006;33(7):1431-4.
95. Gladman DD. Adalimumab, etanercept and infliximab are equally effective treatments for patients with psoriatic arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008;4(10):510-1.
96. Atteno M, Peluso R, Costa L, Padula S, Iervolino S, Caso F, et al. Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs. Clin Rheumatol. 2010;29(4):399-403.
97. National Institute for Health and Clinical Excellence. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis [homepage na internet]. London: NICE; 2010 [acesso em 8 mar 2012]. Disponível em: http://www.nice.org.uk/guidance/ta199.
98. Ministério da saúde. Portaria nº 6, de 5 de Março de 2013. Torna pública a decisão de não incorporar o medicamento Golimumabe para o tratamento da Artrite Psoriásica no Sistema Único de Saúde (SUS) [homepage na internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2013 [acesso em 24 out 2014]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2013/prt0006_05_03_2013.html.
99. Sakellariou GT, Sayegh FE, Anastasilakis AD, Kapetanos GA. Leflunomide addition in patients with articular manifestations of psoriatic arthritis resistant to methotrexate. Rheumatol Int. 2013;33(11):2917-20.
100. Pchelintseva AO, Korotaeva TV, Godzenko AA, Korsakova IuL, Stanislav ML, Denisov LN. [Results of leflunomide treatment of psoriatic arthritis]. Ter Arkh. 2007;79(8):22-8.

101.Salvarani C, Pipitone N, Marchesoni A, Cantini F, Cauli A, Lubrano E, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(3 Suppl 66):S28-41.
102.Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):4-12.
103.Pham T, Fautrel B, Dernis E, Goupille P, Guillemin F, Le Loet X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. Joint Bone Spine. 2007;74(6):638-46.
104.Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(9):1387-94.
105.Peluso R, Cafaro G, Di Minno A, Iervolino S, Ambrosino P, Lupoli G, et al. Side effects of TNF-alpha blockers in patients with psoriatic arthritis: evidences from literature studies. Clin Rheumatol. 2013;32(6):743-53.
106.Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Pasquetti P, Olivieri I, et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. Rheumatology (Oxford). 2008;47(6):872-6.
107. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. Reumatol Clin. 2011;7(5):284-98.
108.Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB,Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2011;64(6):1035-50.
109.Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [homepage na internet]. Brasília: Ministério da saúde; 2010 [acesso em 24 out 2014]. Disponível em: http://www.itarget.com.br/newclients/sppt.org.br/2010/extra/download/manual_de_recomendacoes_controle_tb_novo.pdf.
110. Manual de Normas de Vacinação [homepage na internet]. Brasília: Ministéio da Saúde; 2001 [acesso em 24 out 2014]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/funasa/manu_normas_vac.pdf.
111. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, Helliwell P, Lewis J, McInnes I, et al. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2005;44(3):390-7.
112. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. Arthritis Res Ther. 2005;7(3):R439-44.
113.van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):905-8.
114.Smolen JS,Emery P. Infliximab: 12 years of experience. Arthritis Res Ther. 2011;13(Suppl 1):S2.
115.Prinz JC, Fitzgerald O, Boggs RI, Foehl J, Robertson D, Pedersen R, et al. Combination of skin, joint and quality of life outcomes with etanercept in psoriasis and psoriatic arthritis in the PRESTA trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(5):559-64.
116.Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica. Rer Bras Reumatol. 2007;47(4):233-42.
117.Sieper J, Ruwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl II):ii1-ii44.
118.Coates LC, Tillett W, Chandler D, Helliwell PS, Korendowych E, Kyle S, et al. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. Rheumatology (Oxford). 2013;52(10):1754-7.
119.Mease P. Psoriatic arthritis and spondyloarthritis assessment and management update. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(3):287-96

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Naproxeno, Sulfassalazina, Metotrexato, leflunomida, ciclosporina, adalimumabe, etanercepte, infliximabe

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **naproxeno, sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, adalimumabe, etanercepte e infliximabe,** indicados para o tratamento da **artrite psoríaca.**

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

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

- melhora dos sintomas da doença, como dor e rigidez;
- melhora da qualidade de vida.

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

- **naproxeno, sulfassalazina, adalimumabe, etanercepte e infliximabe:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- **ciclosporina:** medicamento classificado na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);
- **metotrexato e leflunomida:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou para mulheres planejando engravidar);
- **efeitos adversos do naproxeno:** dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náusea, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaqueca, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispepsia e púrpura;
- **efeitos adversos da sulfassalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia; efeitos adversos mais raros: diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos no sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue (aumenta os riscos de sangramento), piora dos sintomas de retocolite ulcerativa, problemas no figado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);
- **efeitos adversos do metotrexato:** problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, diminuição do número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas

na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda de apetite, náusea, palidez, coceira e vômitos; efeitos adversos mais raros, dependendo da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;

- **efeitos adversos da leflunomida:** pressão alta, dor no peito, palpitações, aumento do número de batimentos do coração, vasculite, varizes, edema, infeccções respiratórias, sangramento nasal, diarreia, hepatite, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, gastroenterite, dor abdominal, azia, gazes, ulcerações na boca, pedra na vesícula, prisão-de-ventre, desconforto abdominal, sangramento nas fezes, candidíase oral, aumento das glândulas salivares, boca seca, alterações dentárias, distúrbios do paladar, infecções do trato geniturinário, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, tonturas, febre, sonolência, distúrbios do sono, formigamentos, alteração da cor e queda de cabelo, alergias de pele, coceira, pele seca, espinhas, hematomas, alterações das unhas, alterações da cor da pele, úlceras de pele, hipopotassemia, diabetes melito, hiperlipidemia, hipertireoidismo, desordens menstruais, dores pelo corpo, alteração da visão, anemia, infecções e alteração da voz;
- **efeitos adversos da ciclosporina:** disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão-de-ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática e ginecomastia;
- **efeitos adversos de adalimumabe, etanercepte e infliximabe:** reações no local da aplicação, como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial; reações mais graves: infecções oportunísticas fúngicas e bacterianas, como tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao(s) fármaco(s) ou aos componentes da fórmula;

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

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

( ) Sim ( ) Não

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

( ) naproxeno
( ) sulfassalazina
( ) metotrexato
( ) leflunomida
( ) ciclosporina
( ) adalimumabe
( ) etanercepte
( ) infliximabe

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 e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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

Nota 2: A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Apêndice 1

Critérios CASPAR para diagnóstico de artrite psoríaca (40)

Nome: _____

Data: ___/___/____

Doença inflamatória articular (artrite periférica, axial ou nas enteses) e pontuação igual ou superior a 3 nas seguintes categorias* 1. Psoríase**: atual (2 pontos), histórico de psoríase (1 ponto) ou antecedente familiar (1 ponto) 2. Distrofia ungueal***: (1 ponto) 3. Fator reumatoide negativo: (1 ponto) 4. Dactilite****: atual (1 ponto) ou histórico de dactilite: (1 ponto) 5 Radiografia (mãos e pés) com evidência radiológica de proliferação óssea*****: (1 ponto)
*Para confirmação de diagnóstico de AP segundo os critérios CASPAR, é necessário haver uma doença inflamatória articular e pelo menos pontuação igual ou superior a 3 nos demais categorias. **Psoríase atual é definida como a psoríase cutânea ou de couro cabeludo presente, avaliada por reumatologista ou dermatologista. Histórico de psoríase é definido como a história da doença relatada por paciente, clínico geral, dermatologista, reumatologista ou outro profissional de saúde qualificado. Antecedente familiar é definido como a história de psoríase em familiar de primeiro ou segundo graus segundo relato do paciente. ***Distrofia ungueal, incluindo onicólise, pitting e hiperceratose, observada em avaliação clínica. ****Dactilite atual definida como aumento de digital difuso ou história de dactilite descrita por reumatologista. *****Evidência radiográfica de neoformação óssea justa-articular (excluindo formação osteofitária) nas radiografias de mãos e pés.

Traduzido e adaptado de Taylor e colaboradores (40).

Apêndice 2

Índice BASDAI *(Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index)* em escala de graduação numérica (EGN) (versão para português) (50, 51)

Nome: _____

Data: ___/___/____

Coloque uma marca na escala numérica abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada

1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

Nenhum 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Intenso

2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

Nenhum 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Intenso

3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

Nenhum 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Intenso

4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou a compressão em regiões do corpo doloridas?

Nenhum 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Intenso

5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

Nenhum 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Intenso

6. Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0h 1h 2h mais

BASDAI: soma dos valores das questões 1,2,3,4 e a média dos valores da 5 e 6 dividindo este total por 5.

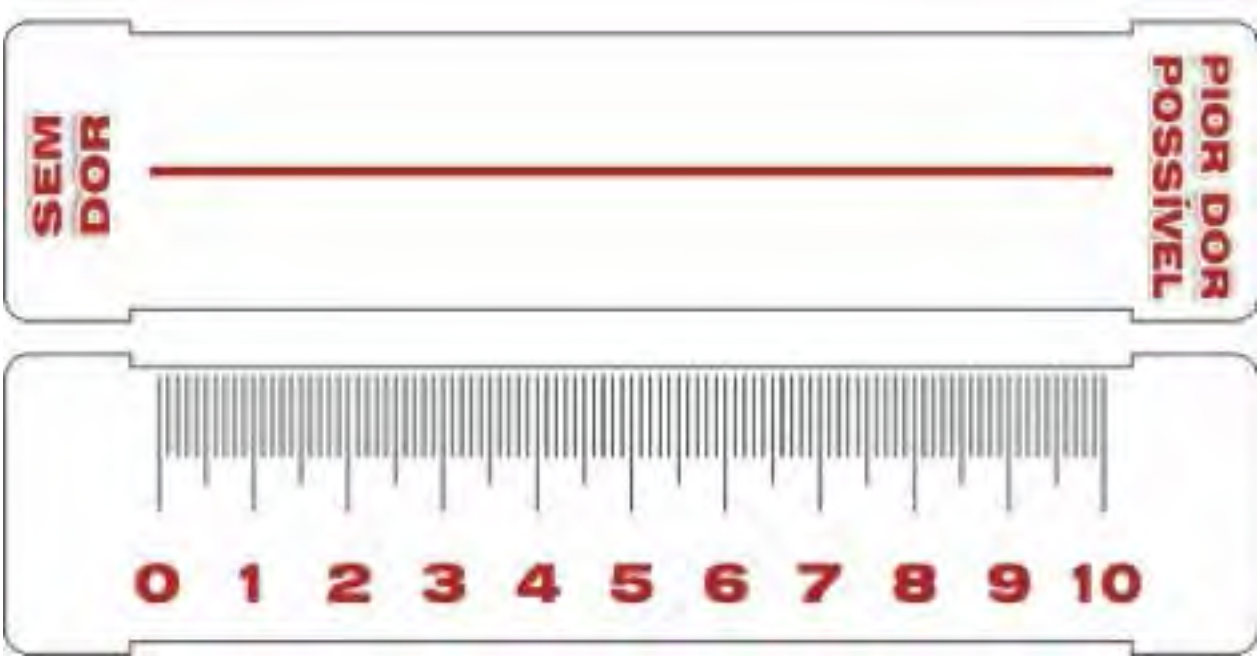
$$BASDAI = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + \left[\frac{Q5 + Q6}{2}\right]}{5}$$

Apêndice 3

EVA (escala visual analógica de dor) (111)

* A Escala Visual Analógica - EVA consiste em escore de aferição da intensidade de dor pelo paciente. Trata-se de uma linha reta, indicando em uma extremidade a marcação “sem dor” e, na outra, “pior dor possível”. Para utilizar a EVA, o médico deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor, sendo que 0 significa ausência total e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente.

Nome: _____
Data: ___/___/____



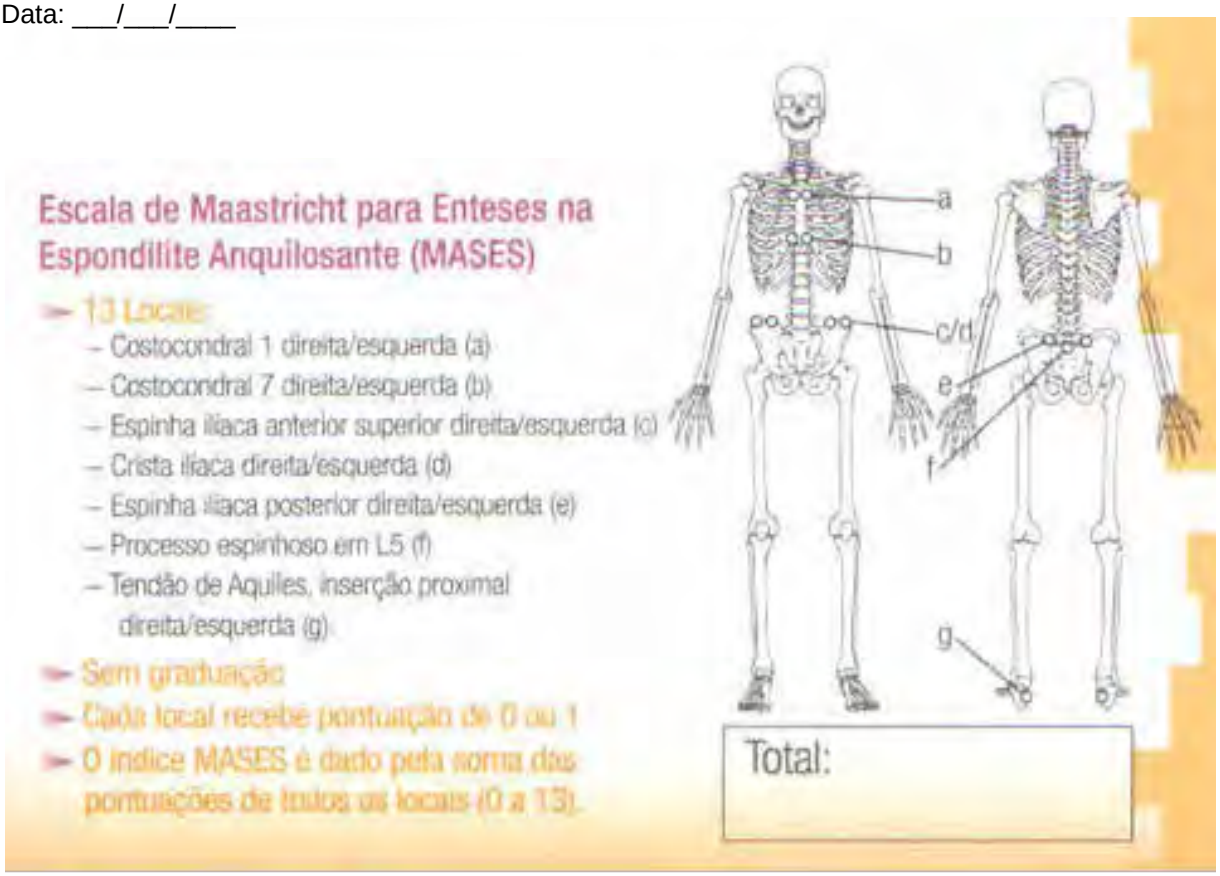
Apêndice 4

Escala MASES para avaliação de entesite (50,52,53).

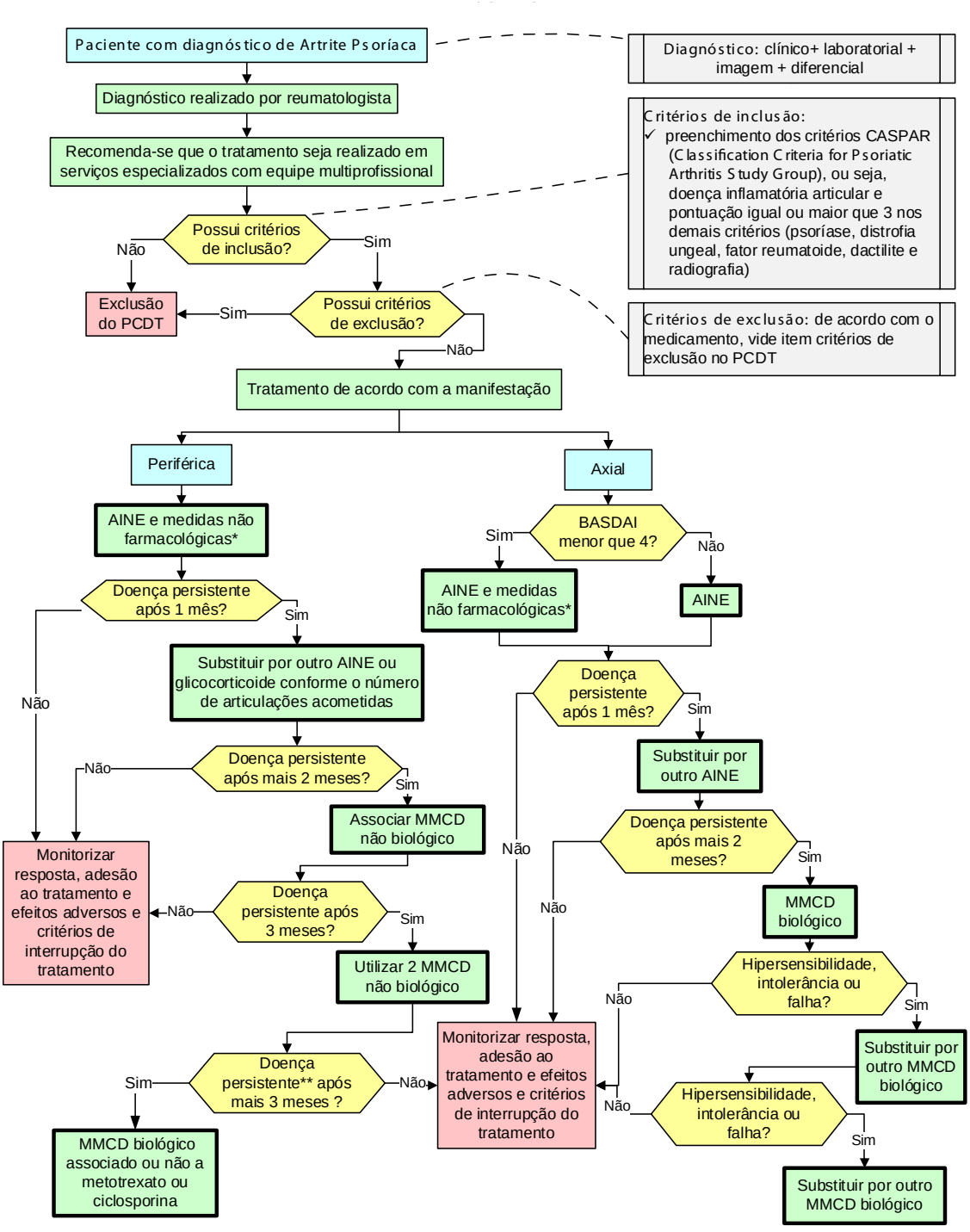
* A escala MASES, um escore de avaliação clínica, tem por objetivo acessar, através da palpação dos principais sítios de envolvimento, a presença ou ausência de entesite (inflamação no local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas). São avaliados 13 sítios, totalizando um índice de 0 a 13, conforme o esquema abaixo.

Nome: _____

Data: ___/___/____



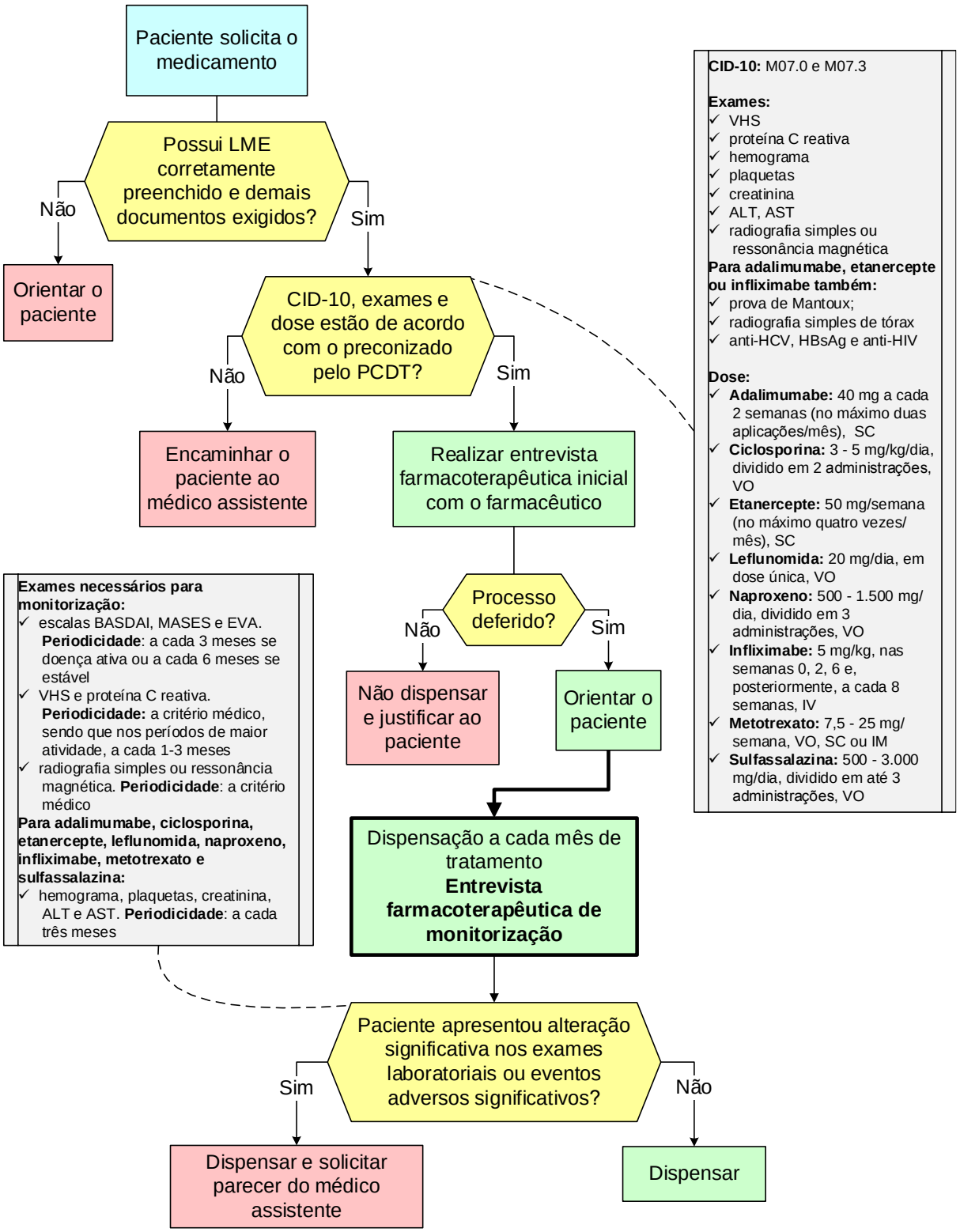
Fluxograma de Tratamento
Artrite psoríaca



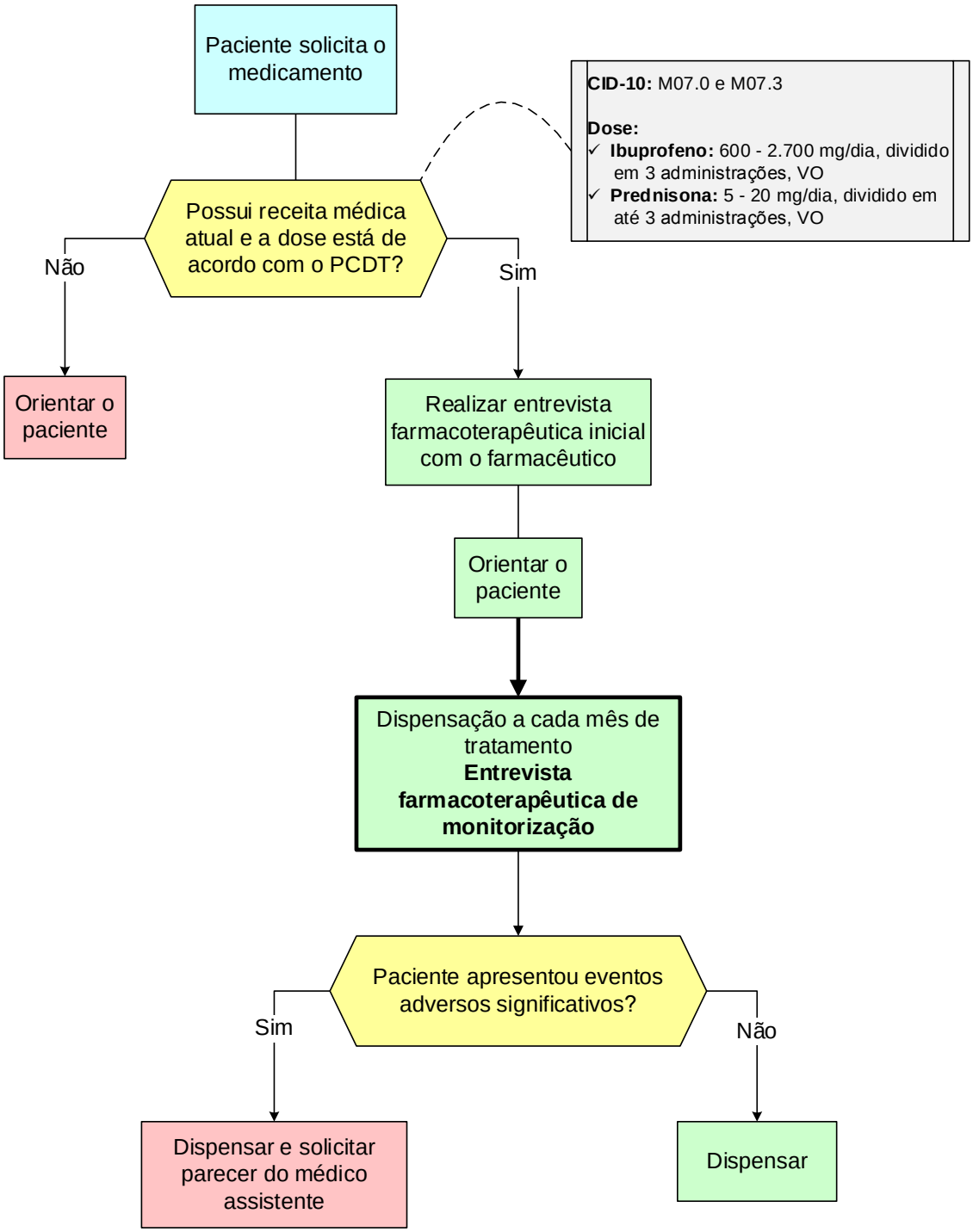
* Medidas não farmacológicas:
Controle de fatores de risco cardiovasculares, abandono do fumo e outras drogas, suspensão do uso abusivo de álcool, estímulo à prática de exercícios, perda de peso e adoção de terapia física supervisionada.

** Caracterização de doença persistente para uso de MMCD biológicos:
- ✓ Artrite periférica: se uma ou mais articulações estiverem inflamadas, se o BASDAI for igual ou superior a 4 ou se houver três ou mais articulações doloridas;
- ✓ Entesite: se BASDAI igual ou superior a 4 e se houver enteses doloridas à pressão, se a avaliação pela EVA for igual ou superior a 5;
- ✓ Dactilite: se o BASDAI for igual ou superior a 4 e se houver dígitos edemaciados e EVA igual ou superior a 5.

Fluxograma de Dispensação de Adalimumabe, Ciclosporina, Etanercepte, Infliximabe, Leflunomida, Metotrexato, Naproxeno e Sulfassalazina
Artrite psoríaca



Fluxograma de Dispensação de Ibuprofeno e Prednisona
Artrite psoríaca



Ficha Farmacoterapêutica
Artrite psoríaca

1 Dados do Paciente

Nome: _____
CNS:_____RG: _____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐F ☐M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM: _____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação Farmacoterapêutica

2.1 Há quanto tempo paciente apresenta os sintomas da doença?
_____

2.2 Qual a idade de diagnóstico?_____

2.3 Tem familiares com a doença? Se sim, qual grau de parentesco?
_____
_____

2.4 Possui diagnóstico prévio de Psoríase?
☐ não
☐ sim → Quais os medicamentos já utilizados e por quanto tempo?
_____
_____
_____

2.5 Mulher em idade fértil?
☐ não
☐ sim → Orientar sobre a anticoncepção durante o tratamento

2.6 Realiza as medidas não medicamentosas sugeridas no PCDT?
☐ não → Orientar controle dos fatores de risco cardiovascular tradicionais, abandono do tabagismo e outras drogas, suspensão do uso abusivo de álcool, prática de exercícios físicos e perda de peso.
☐ sim → Quais? _____

2.7 Avaliação diagnóstica:

	Data do exame	Resultado
Fator Reumatoide		
VHS*		
Proteína C reativa		

* a periodicidade dos exames varia conforme manifestações e vigência ou não do tratamento

Exames de imagem (descrição dos laudos)

Obs. a necessidade de realização dos exames deverá ser verificada conforme os critérios CASPAR.

2.8 Possui outras doenças diagnosticadas?
□ sim → Quais? _____
□ não

2.9 Faz uso de outros medicamentos?
□ não
□ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.10 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
□ sim → Quais? A que medicamentos?_____
□ não

2.11 Para os medicamentos que exigem a realização de teste tuberculínico (teste de Mantoux): resultado reagente?
□ sim → Realizar tratamento apropriado antes de utilizar os medicamentos para AR e devem ser avaliados quanto ao risco-benefício de realizar o tratamento.
□ não

2.12 Para os medicamentos que exigem anti-HIV, anti-HCV e/ou HbsAg: exame positivo?
□ sim → Casos especiais e devem ser avaliados quanto ao risco-benefício de realizar o tratamento.
□ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

ESCALAS

	Inicial	3°mês*	6°mês*	9°mês*	12°mês*
BASDAI					
MASES					
EVA					

** as avaliações clínicas podem ocorrer a cada 6 meses se doença estável.*

MEDICAMENTOS

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data prevista							
Data realizada							
Proteína C reativa*							
VHS*							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Plaquetas							
Creatinina							
AST/TGO							
ALT/TGP							

	7°mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista						
Data realizada						
Proteína C reativa						
VHS*						
Hematócrito						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Plaquetas						
Creatinina						
AST/TGO						
ALT/TGP						

**a critério médico, sendo que nos períodos de maior atividade, a cada 1-3 meses.*

EXAMES DE IMAGEM

	Inicial				
Data prevista					
Data realizada					
Raio X ou RM (alterado ou não)					

Observação: periodicidade dos exames a critério médico

3.1 Apresentou valores alterados?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.2.1

3.2.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Artrite psoríaca
☐ **Adalimumabe** ☐ **Etanercepte** ☐ **Infliximabe**

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- Artrite psoríaca, chamada também de psoriásica ou psoriática, é uma doença inflamatória crônica, associada à psoríase que afeta várias articulações. Além dos problemas nas articulações também podem ocorrer manifestações na pele, nos olhos, coração e pulmões.
- A doença se manifesta igualmente em homens e em mulheres, e inicia, geralmente, entre os 40-50 anos de idade.

2 Medicamento

- Este medicamento não cura a doença, mas alivia os sintomas de dor e também melhora a qualidade de vida.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- **Adalimumabe e etanercepte:** devem ser aplicados por via subcutânea e você mesmo pode realizar o procedimento. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Infliximabe:** deve ser aplicado por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional da 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 da aplicação, dores de cabeça, coceiras, náuseas, vômitos, tontura, falta de ar, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Procure atendimento médico imediatamente se ocorrerem sinais ou sintomas como febre, fraqueza, tosse persistente ou perda de peso, pois pode ser sinal de uma doença infecciosa e deve ser controlada rapidamente.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 Uso de outros medicamentos

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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.

Guia de Orientação ao Paciente
Artrite psoríaca
☐ **Ciclosporina** ☐ **Ibuprofeno** ☐ **Leflunomida** ☐ **Metotrexato** ☐ **Naproxeno**
☐ **Prednisona** ☐ **Sulfassalazina**

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- Artrite psoríaca, chamada também de psoriásica ou psoriática, é uma doença inflamatória crônica, associada à psoríase que afeta várias articulações. Além dos problemas nas articulações também podem ocorrer manifestações na pele, nos olhos, coração e pulmões.
- A doença se manifesta igualmente em homens e em mulheres, e inicia, geralmente, entre os 40-50 anos de idade.

2 Medicamento

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

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- 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 injetável:** este medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Ciclosporina:** controlar a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de grapefruit e de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.

5 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.

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

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Mantenha uma boa higiene bucal e faça revisões periódicas com o dentista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso dos medicamentos.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.
- Evite exposição ao sol durante o uso do metotrexato, pois pode ocasionar reações alérgicas na pele.
- **Metotrexato e leflunomida:** estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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

ARTRITE REUMATOIDE

Portaria SAS/MS nº 710, de 27 de junho de 2013, retificada em 06 de março de 2014 e 10 de junho de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em 20/11/2012, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "Arthritis, Rheumatoid/therapy"[Majr:noexp] AND ("2002/11/24"[PDat]: "2012/11/20"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])), foram encontrados 93 artigos. Com os termos "Arthritis, Juvenile Rheumatoid/therapy"[Mesh] AND systematic[sb], a busca resultou em 71 artigos.

Na base de dados Embase, com os termos 'rheumatoid arthritis'/exp/mj AND 'therapy'/exp/mj AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [24-11-2002]/sd NOT [20-11-2012]/sd, foram encontrados 58 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se os termos "rheumatoid and arthritis:ti" (com busca limitada ao título), a busca resultou em 67 artigos.

Desses 289 resultados foram selecionados revisões sistemáticas/meta-análises e ensaios clínicos randomizados mais recentes, sendo excluídos os trabalhos duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, restando 135 referências.

Com o objetivo de incluir referências sobre classificação e tratamento bem como sobre epidemiologia e custo-efetividade nacionais da doença também foram realizadas, na mesma data, buscas na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND criteria[Title]) AND (diagnostic[Title] or classification[Title]). Dessa busca, resultaram 223 artigos. Com os termos ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND recommendations[Title]) AND (acr[Title] OR eular[Title]), foram encontrados 16 artigos, e com os termos Brazil[All Fields] AND ("Arthritis, Rheumatoid"[MeSH Terms] OR "Arthritis, Rheumatoid"[All Fields]), 324 artigos

Desses 563 resultados foram excluídos os duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, os com mais de 10 anos (exceto estudos epidemiológicos), aqueles em idiomas que não inglês, português e espanhol, restando 34 referências.

Também foi utilizada como referência na elaboração deste Protocolo a compilação UpToDate, versão 20.8.

Os critérios de busca adotados foram escolhidos com o objetivo de permitir acesso amplo e focado aos trabalhos de maior relevância, tendo em vista a expressiva quantidade de estudos publicados sobre o tema. Posteriormente à Consulta Pública, a busca adicional de estudos relevantes para o tema também foi realizada, sendo acrescentadas 13 referências bibliográficas.

2 INTRODUÇÃO

A Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares. No Brasil, um estudo de 2004 mostrou prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença, o que confirma o achado do estudo multicêntrico, realizado em 1993, que verificou uma prevalência de AR em adultos variando

Consultores: Rafael Chakr, Luiz Roberto de Fraga Brusch, Claiton Viegas Brenol, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ivan Ricardo Zimmermann, Mileine Mosca, Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

de 0,2%-1%, nas macrorregiões brasileiras, ocorrendo predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida (1-4).

Apesar de a etiopatogenia de AR ainda não ser inteiramente conhecida, muito se avançou no tema nos últimos anos. No início, a observação do aumento da incidência de AR entre familiares, principalmente entre gêmeos monozigóticos, sugeria um componente genético em sua etiopatogênese. Com o avanço dos estudos, foi identificado o antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen - HLA), considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. Diversos alelos de HLA-DRB1 vêm sendo associados a AR em populações variadas. Em estudo brasileiro com pacientes em sua maioria com herança mista, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AR foram a presença dos alelos HLA-DRB1 SE (shared epitope - epitopo compartilhado) e a detecção de anticorpos contra peptídios citrulinados cíclicos (anti-CCP) (5). No entanto, variações fenotípicas e de incidência apontam para fatores ambientais que, além da predisposição genética, contribuem para o surgimento da doença, tais como tabagismo e infecções periodontais (6).

A AR é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, podendo levar a relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos indiretos, segundo estimativas nacionais (7-10). A associação de AR a neutropenia e esplenomegalia, que ocorre mais nos casos de AR de longa evolução, é chamada de Síndrome de Felty.

Dados de um estudo brasileiro de pacientes com AR inicial sugerem que a apresentação clínica mais comum seja a poliartrite aguda (70%) com sinovite persistente nas mãos (91%) e rigidez matinal prolongada (mais de 2 horas) (11). A rigidez matinal pode ser o sintoma inicial e costuma ser um indício de doença ativa. As articulações interfalangianas proximais (IFP) e metacarpofalangianas (MCF) são acometidas em mais de 90% dos casos (12).

A artrite reumatoide juvenil (ARJ) é o nome dado pelo Colégio Americano de Reumatologia à doença articular inflamatória que se inicia antes dos 16 anos de idade com duração de pelo menos 6 semanas. Há três tipos de ARJ: (a) de início sistêmico (doença de Still), (b) de início poliarticular e (c) de início pauciarticular. O tipo ARJ de início poliarticular apresenta dois subtipos: com fator reumatoide (FR) negativo e com fator reumatoide positivo. Apenas o subtipo poliarticular com FR positivo assemelha-se clinicamente a AR do adulto (13).

Mais recentemente, a expressão artrite idiopática juvenil (AIJ), criada pela Liga Internacional de Associações para Reumatologia, tem sido utilizada como nomenclatura global para todas as artrites de causa desconhecida que se iniciam antes dos 16 anos e que persistem por pelo menos 6 semanas. Há sete tipos de AIJ: (a) artrite sistêmica, (b) oligoartrite, (c) poliartrite com FR negativo, (d) poliartrite com FR positivo, (e) artrite psoriásica, (f) artrite relacionada a entesite e (g) outras artrites. Atualmente, a AIJ é a classificação internacional padrão para o diagnóstico das artrites crônicas da infância de causa desconhecida (13).

O tratamento e o acompanhamento adequados de pacientes com AR devem seguir as práticas embasadas em evidências, descritas neste Protocolo (14, 15).

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

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

- M05.0 Síndrome de Felty
- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatóide
- M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M05.8 Outras artrites reumatoides soropositivas
- M06.0 Artrite reumatoide soronegativa
- M06.8 Outras artrites reumatoides especificadas
- M08.0 Artrite reumatoide juvenil

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares. Nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico (2,16).

Sem tratamento adequado, o curso da doença é progressivo, determinando deformidades decorrentes da lassidão ou ruptura dos tendões e das erosões articulares. Entre os achados tardios, podem-se identificar desvio ulnar dos dedos ou "dedos em ventania", deformidades em "pescoço de cisne" (hiperextensão das articulações IFP e flexão das interfalangianas distais - IFD), deformidades em "botoeira" (flexão das IFP e hiperextensão das IFD), "mãos em dorso de camelo" (aumento de volume do punho e das articulações MCF com atrofia interóssea dorsal), joelhos valgos (desvio medial), tornozelos valgos (eversão da articulação subtalar), hálux valgo (desvio lateral do hálux), "dedos em martelo" (hiperextensão das articulações metatarsofalangianas - MTF e extensão das IFD), "dedos em crista de galo" (deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos) e pés planos (arco longitudinal achatado) (12).

O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial geralmente manifesta-se por dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Quando sintomas neurológicos, como parestesias periféricas ou perda do controle esfincteriano, surgem, a mortalidade é de 50% em 1 ano. A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional, em que a distância entre o processo odontoide e o arco anterior de C1 acima de 3 mm (ou entre o processo odontoide e o arco posterior de C1 abaixo de 14 mm) indica aumento de risco de compressão medular (17,18).

As manifestações extra-articulares (nódulos reumatoides, vasculite, derrame pleural, episclerite e escleromalacia perfurante, entre outras) correlacionam-se com pior prognóstico. Além da perda de capacidade funcional, pode haver aumento também da mortalidade, o que demonstra a gravidade da doença (17).

Na avaliação complementar dos pacientes com AR, a titulação de autoanticorpos, tais como FR (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e anti-CCP (sensibilidade de 75% e especificidade de 95%) tem importância diagnóstica e prognóstica. Em estudo observacional brasileiro, não houve variação na prevalência de FR e anti-CCP ao longo de 3 anos de acompanhamento de pacientes com AR (19). Recomenda-se a solicitação de anti-CCP apenas para casos em que o FR seja negativo ou quando haja dúvida diagnóstica.

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa) persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória da doença, presença precoce de erosões na evolução da doença e presença do epítopo compartilhado, este um exame não utilizado na rotina assistencial (16).

Critérios de classificação são adotados por pesquisadores para a identificação científica de indivíduos com determinada doença, tal como ocorre em estudos clínicos. Por outro lado, critérios de diagnóstico têm como objetivo auxiliar o médico assistente a identificar esses indivíduos na prática clínica. Com frequência, os critérios de classificação são utilizados também para o diagnóstico.

Com o objetivo de permitir a classificação de indivíduos com AR, foram estabelecidos critérios pelo American College of Rheumatology – ACR em 1987 e, mais recentemente, pelo American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism - ACR/EULAR em 2010 (20-22). As acurácias diagnósticas desses critérios são comparáveis, sendo os últimos mais sensíveis para casos iniciais (23-26). Apesar disso, os critérios de 2010 não identificam alguns pacientes classificados pelos critérios de 1987, especialmente aqueles com artrite simétrica soronegativa e limitada a poucas articulações (24,27-32).

Este Protocolo adota as seguintes recomendações gerais no que se refere ao diagnóstico de AR (2):

- o diagnóstico de AR deve ser feito considerando-se achados clínicos e exames complementares;
- o diagnóstico diferencial de AR deve ser elaborado com atenção, considerando-se artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoriásica, dentre outras;
- a titulação de FR é um exame diagnóstico relevante, mas com sensibilidade e especificidade limitadas na AR inicial;

- a titulação de anticorpos contra peptídios citrulinados cíclicos (anti-CCP) é exame com sensibilidade semelhante à do FR, mas com especificidade superior, especialmente nos casos iniciais de AR, devendo ser utilizado apenas se o FR for negativo ou em caso de dúvida diagnóstica;
- a avaliação por meio de marcadores de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) deve ser solicitada na suspeita clínica de AR;
- radiografia simples deve ser realizada para avaliação diagnóstica e prognóstica de AR; ultrassonografia e ressonância magnética podem ser solicitadas na AR inicial sem erosões à radiografia;
- algum índice combinado de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, tal como o Health Assessment Questionnaire (HAQ), devem ser utilizados regularmente no momento do diagnóstico e no monitoramento de AR; e
- na avaliação inicial de AR, fatores de mau prognóstico devem ser pesquisados.

Dessa forma, o diagnóstico de pacientes com AR deve ser feito considerando-se o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem, tal como descrito nos critérios de classificação ACR 1987 e ACR/EULAR 2010 (item 5 Critérios de inclusão).

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que preencherem os critérios ACR de 1987 ou os critérios ACR/EULAR de 2010 para classificação de AR (20-22).

Nos critérios ACR são necessários quatro dos sete critérios abaixo para classificar um paciente como tendo artrite reumatoide, sendo que os critérios de 1 a 4 devem estar presentes em pacientes com história de pelo menos 6 semanas de evolução:

1. rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
2. artrite de 3 ou mais das seguintes áreas: articulações IFT proximais, articulações MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e artcilações MTF;
3. artrite de mãos (punhos, articulações MCF ou IFT proximais);
4. artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);
5. nódulo reumatoide (presença de 1 ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);
6. FR (presente em qualquer título);
7. alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos).

Os critérios ACR/EULAR (pontuação de pelo menos 6 em 10) devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica em pelo menos uma articulação, que não seja justificada por outra causa:

1. envolvimento articular, excluídas as articulações IFT distais de mãos e pés, primeiras MTF e primeiras carpometacárpicas (0-5)
   - 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0
   - 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1
   - 1 a 3 articulações pequenas (articulações MCF, 1a IFT, IFT proximais, 2a a 5a MTF e punhos): 2
   - 4 a 10 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª TF, TF proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 3
   - mais de 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5
2. sorologia (0-3)
   - FR e anti-CCP negativos: 0
   - FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2
   - FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3
3. duração dos sintomas (0-1)
   - menos de 6 semanas: 0
   - igual ou superior a 6 semanas: 1
4. reagentes de fase aguda (0-1)
   - proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais: 0
   - proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular alteradas: 1

Os novos critérios de classificação de AR (2010) têm como pré-requisito a exclusão de outras causas de artrite, no entanto a maioria dos estudos clínicos utilizou os critérios anteriores, de 1987. Assim, com base na importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado dos casos iniciais de AR, optou-se por manter ambos neste Protocolo: os critérios mais estudados (1987) e os mais sensíveis para os casos iniciais (2010).

Para ser classificado como portador de ARJ, o indivíduo deve apresentar artrite de causa desconhecida. Para tanto devem ser excluídas as artrites traumáticas, reacionais, infeciosas, transitórias, paraneoplásicas, vasculares, causadas por doenças de depósito (por exemplo, mucopolissacaridose, doença de Fabry) entre outras. A doença deve ter iniciado antes dos 16 anos de idade e a duração dos sintomas deve ser igual ou superior a 6 semanas (13).

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do uso de medicamento preconizado neste Protocolo os pacientes que apresentarem contraindicação absoluta ao seu respectivo uso (Quadro 1).

7 CASOS ESPECIAIS

Serão considerados casos especiais os pacientes com os seguintes diagnósticos: doença reumatoide do pulmão, vasculite reumatoide (diagnosticadas em indivíduos com AR e manifestações compatíveis) e ARJ.

A doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide são manifestações extra-articulares geralmente graves, tratadas com imunossupressores. Pulsoterapia com succinato de metilprednisolona intravenosa, prednisona por via oral, azatioprina por via oral, ciclosporina por via oral e ciclofosfamida intravenosa são opções terapêuticas (33). Em geral, inicia-se com pulsoterapia de metilprednisolona (com ou sem ciclofosfamida, dependendo da gravidade das manifestações da doença). Caso não seja usada ciclofosfamida, pode ser iniciada azatioprina ou ciclosporina em associação à pulsoterapia. Posteriormente, realiza-se redução gradual do glicocorticoide, com o objetivo de manter a doença controlada apenas com azatioprina, ciclosporina ou ciclofosfamida de manutenção.

O tratamento da ARJ segue, em linhas gerais, os mesmos passos da doença no adulto, mas com especificidades: Inicia-se com anti-inflamatórios não esteroides (AINE), sendo o naproxeno o preferencial. Raramente, os AINE conseguem controlar isoladamente a artrite. Havendo necessidade de uso de outro medicamento, deve-se optar pelo metotrexato. A sulfassalazina, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, azatioprina, ciclosporina, glicocorticoide sistêmico ou intra-articular podem ser indicados a critério clínico. A sulfassalazina não é recomendada para a forma sistêmica. A ciclosporina é preferencialmente recomendada na síndrome de ativação macrofágica, ou linfo-histiocitose hemofagocítica. Na persistência de artrite, após 3 a 6 meses de tratamento, deve-se iniciar medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico, entre eles o adalimumabe, etanercepte, infliximabe, abatacepte e tocilizumabe, sendo este último apenas para a forma sistêmica (34-37). A associação de MMCD biológicos não deve ser utilizada (35,38-50). Nos casos de falha ao tratamento com MMCD biológico, deve-se seguir o recomendado no item “Estratégia Terapêutica”.

8 TRATAMENTO

O tratamento de AR deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa intensiva instituída precocemente previne danos estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional (1,10,51,52). O período inicial da doença, principalmente os doze primeiros meses (AR inicial), configura uma janela de oportunidade terapêutica, isto é, um momento em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar o curso da doença (53). Em alguns países, o acompanhamento por reumatologista é uma política assistencial custo-efetiva (54), devendo ser o preferencial. Intervenções educacionais podem ser úteis na implementação de protocolos clínicos para essa doença (55).

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O tratamento não medicamentoso de AR inclui educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. As evidências de tratamento não medicamentoso são escassas, mas acredita-se que tenha papel importante na melhora clínica e

funcional dos pacientes (56-65).

Terapia ocupacional e órteses de punho e dedos têm pouca evidência de validade na AR de longa data (56,66-71).

Exercícios contra resistência são seguros e eficazes na AR, melhorando a força muscular e o tempo de deslocamento (72,73). Exercícios aeróbicos parecem melhorar de forma discreta a qualidade de vida, a capacidade funcional e a dor em pacientes com AR estável, havendo estudos em andamento sobre o tema (74-78).

Fisioterapia pode propiciar benefício, havendo ainda grande heterogeneidade de métodos entre os trabalhos disponíveis (79-84).

Intervenções psicológicas são eficazes no tratamento a curto prazo de AR, especialmente aumentando a atividade física e reduzindo a ansiedade e a depressão (85, 86).

Para a subluxação atlantoaxial, o tratamento cirúrgico parece ser melhor do que o conservador em estudos observacionais (87). Tratamentos cirúrgicos de outras articulações ainda carecem de evidências consistentes (88,89).

O benefício da acupuntura ainda é controverso devido a limitações metodológicas significativas dos estudos realizados (90-92). Terapias alternativas e complementares não apresentam, até o momento, evidências que sustentem a recomendação de seu uso (93-104).

Sinovectomia radioisotópica (radiossinoviórtese) parece apresentar eficácia quando comparada ao uso de glicocorticoide intra-articular, no entanto a heterogeneidade dos poucos estudos disponíveis restringe essa recomendação de tratamento (105,106).

O benefício trazido por modificações nutricionais ainda é incerto, devendo ser considerados seus possíveis eventos adversos, tal como o emagrecimento, que contribuem para o grande número de perdas de acompanhamento nos estudos (107).

Em resumo, para pacientes com AR, inclusive os casos especiais, recomendam-se exercício físico regular, terapia ocupacional, órteses, fisioterapia e terapia psicológica de forma individualizada.

8.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso de AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) - sintéticos e biológicos - e imunossupressores (1,108). O uso seguro desses fármacos exige o conhecimento de suas contraindicações absolutas (Quadro 1).

Quadro 1 - Contraindicações Absolutas dos Fármacos Utilizados no Tratamento da Artrite Reumatoide (109)

FÁRMACOS	CONTRAINDICAÇÕES
Prednisona, succninato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, prednisolona	- Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento.
Naproxeno	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Sangramento gastrointestinal não controlado. - Elevação de transaminases/aminotransferases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m^2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

Metotrexato	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres). - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/ min/1,73m^2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Sulfassalazina	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Porfiria. - Tuberculose sem tratamento. - Hepatites B ou C agudas. - Artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica. - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.
Leflunomida	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres). - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/in/1,73m^2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Hidroxicloroquina e cloroquina	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Retinopatia.
Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. - Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. - Doença neurológica desmielinizante.

Abatacepte	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas.
Rituximabe	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Leucoencefalopatia multifocal progressiva. - Hepatites B ou C agudas.
Tocilizumabe	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. - Contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm^3. - Contagem total de plaquetas inferior a 50.000/mm^3. - Risco iminente de perfuração intestinal.
Azatioprina	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas.
Ciclosporina	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Hipertensão arterial sistêmica grave não controlada.
Ciclofosfamida	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Cistite hemorrágica.

Nas várias recomendações de tratamento medicamentoso dos pacientes com AR, o acompanhamento sistemático com progressão de medicamentos em caso de falha terapêutica é considerado estratégia custo-efetiva, uma vez que mantém os pacientes laboralmente ativos, melhorando a capacidade funcional e a qualidade de vida a um custo aceitável para doenças crônicas em estudos realizados em alguns países (110-118).

A administração de MMCD deve ser iniciada no momento do diagnóstico de AR. Avaliações clínicas frequentes, a cada 30 a 90 dias, são recomendadas. Em cada avaliação clínica, o ICAD pode auxiliar o médico no ajuste do tratamento, a ser realizado quando necessário. O objetivo do tratamento é manter a doença em atividade leve ou remissão segundo um ICAD (1,53). Caso contrário, considera-se falha ao tratamento em uso.

As falhas terapêuticas aos MMCD biológicos são classificadas em: (a) falha primária, quando o medicamento não atinge o objetivo terapêutico em nenhum momento durante período adequado de observação (de 3 a 6 meses); ou (b) falha secundária, quando, após resposta satisfatória inicial, há recidiva da doença, com piora da sua atividade. Falha secundária (ou resistência terapêutica adquirida) ocorre quando a atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD após período de atividade de doença baixa ou remissão induzida por esse mesmo medicamento. Esta falha tem sido atribuida ao surgimento de anticorpos contra a molécula dos MMCD biológicos, que apresentam maior imunogenecidade do que os MMCD sintéticos (119,120).

Entre os MMCD sintéticos para o tratamento de AR, o metotrexato é o medicamento padrão, devendo ser iniciado tão logo o diagnóstico seja definido (1). Em revisões sistemáticas, o metotrexato foi seguro e eficaz na redução de sintomas, na incapacidade funcional e no dano estrutural, sendo semelhante a leflunomida e superior a outros MMCD sintéticos (121-124). Para otimizar seu perfil de segurança, este fármaco deve ser utilizado preferencialmente com ácido fólico (125-127).

A leflunomida é eficaz no controle clínico e radiográfico de AR. Em revisão sistemática com 6 ensaios, leflunomida foi superior ao placebo na melhora clínica e radiográfica dos pacientes após 6 e 12 meses de uso, havendo benefício sustentado com perfil de segurança comparável aos de metotrexato e sulfassalazina após 2 anos de acompanhamento (123). Nos casos de toxicidade em que se pretende a reversão farmacológica do efeito da leflunomida, recomenda-se o uso de 50 g de carvão ativado, por via oral, a cada 6 horas, durante 24 horas.

A sulfassalazina também é um MMCD sintético eficaz no tratamento de AR, como identificado por Suárez-Almazor e colaboradores (128) em revisão sistemática que incluiu mais de 400 pacientes de 6 ensaios clínicos randomizados e em que o benefício clínico sobre placebo foi evidenciado e a melhora radiográfica pareceu modesta.

A hidroxicloroquina apresenta benefício clínico moderado e bom perfil de segurança, sem evidências consistentes de inibição de progressão radiográfica, como demonstrado em revisão sistemática com mais de 500 pacientes de 4 ensaios clínicos randomizados, identificando benefício clínico moderado e prevalência de eventos adversos comparáveis aos do grupo placebo (129).

De maneira geral, os MMCD biológicos reduzem a inflamação articular, o dano estrutural e a incapacidade funcional e melhoram a qualidade de vida e, possivelmente, a fadiga (130-134). Não há dados suficientes sobre comparações diretas entre agentes biológicos que permitam definir a superioridade de um agente sobre o outro (135-138). No entanto, um MMCD biológico associado a metotrexato é melhor do que metotrexato isoladamente (139). Os MMCD biológicos não devem ser prescritos de forma associada entre si pelos riscos de eventos adversos graves (135). Há risco de aumento de infecções graves em pacientes com AR tratados com MMCD biológicos (140-144).

No relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre medicamentos biológicos para o tratamento da AR, publicado em junho de 2012, foram analisados estudos de comparação entre eles. Comparações indiretas entre todos os MMDC biológicos foram realizadas em 3 estudos: 2 sobre eficácia e 1 sobre segurança (145-147). Nos estudos de eficácia, a medida utilizada foi o critério ACR. Esse critério é medida de desfechos em ensaios clínicos e avalia a melhora na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e a melhora em pelo menos 3 dos 5 parâmetros a seguir:

- avaliação global da doença pelo paciente;
- avaliação global da doença pelo médico;

- avaliação da dor por meio de escala;
- avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; e
- melhora em 1 das 2 provas inflamatórias de fase aguda (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa).

Os critérios ACR 20, ACR 50 e ACR 70 indicam melhora em 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, e de 20%, 50% e 70%, respectivamente, em pelo menos 3 dos 5 parâmetros citados.

O estudo de Devine e colaboradores (147) avaliou a resposta terapêutica, em 6 meses, medida por ACR 50 de 8 MMCD biológicos em pacientes com AR ativa que haviam apresentado falha de resposta ao tratamento prévio com metotrexato e não encontrou diferença significativa entre eles nesse desfecho.

O estudo de Turkstra e colaboradores (145) avaliou os desfechos de eficácia de ACR 20, ACR 50 e ACR 70 de 8 MMCD biológicos em pacientes com AR ativa, apesar de tratamento prévio com MMCD, e mostrou que o certolizumabe pegol pode ser mais eficaz do que os demais. No entanto, os resultados de certolizumabe pegol foram imprecisos (grande intervalo de confiança para a estimativa de efeito), além de haver diferença no momento de ajuste de dose entre os estudos.

Quanto aos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe), a substituição de um por outro parece oferecer benefício, no entanto a verdadeira magnitude desse efeito bem como o custo-efetividade dessa estratégia precisam ser avaliados em estudos delineados especificamente para essas questões. Com relação à segurança, o estudo de Singh e colaboradores (148) encontrou os seguintes resultados para os desfechos avaliados:

- eventos adversos graves: o certolizumabe pegol foi associado com maior número de eventos adversos graves em comparação com o adalimumabe e o abatacepte, ao passo que o adalimumabe apresentou maior taxa de eventos adversos graves do que o golimumabe. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os outros agentes biológicos para esse desfecho;
- infecções graves: o certolizumabe pegol foi associado com maior incidência em comparação ao abatacepte, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e rituximabe;
- total de eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os MMCD biológicos;
- abandono devido a eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os MMCD biológicos quando utilizados na dose padrão.

A meta-análise envolveu 163 ensaios clínicos randomizados com 50.010 pacientes e 46 estudos de seguimento com 11.954 pacientes com média de seguimento de 6 e 13 meses, respectivamente. A taxa de reativação de tuberculose foi muito alta (razão de chances de 4,68 e o NNTH (number needed to treat to harm) de 681. De forma geral, os MMCD biológicos apresentam taxas elevadas de abandono por eventos adversos e o NNTH foi de 30 para qualquer efeito adverso. Por exemplo, o certolizumabe associou-se com alto risco de infecções graves, com razão de chances de 3,5 e NNTH = 17, e o infliximabe com altas taxas de abandono por eventos adversos, com razão de chances de 2 e NNTH=12 (146).

Em coorte de 5 anos de acompanhamento, os anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) não aumentaram o risco de neoplasia sólida em pacientes com AR sem história prévia deste tipo de neoplasia (149). Os anti-TNF aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada, antes do início da terapia, pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para o tratamento apropriado. Além disso, outras possíveis complicações do uso de anti-TNF são disfunção cardíaca, doenças desmielinizantes, fenômenos autoimunes (produção de autoanticorpos), vasculites, doença pulmonar intersticial e possível aumento do risco de linfoma.

Em revisão sistemática com 5 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo ou por metotrexato com placebo, Ruiz-Garcia e colaboradores (133) estimaram o NNT de certolizumabe pegol em 4 para benefício clínico significativo (ACR 50), havendo aumento de eventos adversos sérios, infecções e hipertensão nesse grupo de participantes de forma semelhante à de outros anti-TNF. Em outra revisão sistemática com 4 ensaios clínicos randomizados num total de mais de 1.500 pacientes, Singh e colaboradores (134) estimaram o NNT de golimumabe em 5 para benefício clínico significativo (ACR 50), havendo comparável número de eventos adversos em relação ao grupo placebo a curto prazo. Não houve diferença significativa entre os NNT dos diferentes agentes anti-TNF.

O rituximabe pode ter seu benefício percebido 3 a 4 meses após a última infusão. Os pacientes com FR ou anti-CCP parecem apresentar melhor resposta ao tratamento com este fármaco. Reações infusionais, em geral leves, podem ocorrer em até 35% dos casos na primeira administração e em cerca de 10% na segunda. Infecções, pneumonia intersticial, neutropenia e trombocitopenia podem ser complicações do tratamento com rituximabe. Os efeitos cardiovasculares deste tratamento ainda estão em estudo (130,135,138,145-147,150).

O abatacepte mostrou-se eficaz e seguro a curto prazo no tratamento de AR, porém há necessidade de

maior tempo de observação para confirmação desse perfil (151, 152). Em revisão sistemática com mais de 2.900 pacientes de 7 ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, Maxwell e colaboradores (151) estimaram o NNT de abatacepte em 5 para um benefício clínico significativo (ACR 50), havendo melhora estatística também sobre progressão radiográfica identificada após 12 meses de acompanhamento em um estudo.

O tocilizumabe, a curto prazo, reduz a atividade de doença e melhora a capacidade funcional do doente, havendo, no entanto, aumento significativo nos níveis de colesterol e nos eventos adversos demonstrado nos estudos iniciais (153,154). Em revisão sistemática com mais de 3.300 participantes de 8 ensaios clínicos randomizados, Singh e colaboradores (153) estimaram uma probabilidade 11 vezes maior de os pacientes em uso de tocilizumabe na dose de 8 mg/kg atingirem remissão clínica do que os pacientes em uso de placebo, sem um poder suficientemente grande para conhecimento do perfil de segurança a longo prazo.

Outros fármacos, como anakinra, sais de ouro e tacrolimo, têm sido estudados no tratamento de AR, no entanto a desfavorável relação risco-benefício que apresentam nas situações mais frequentes de uso restringe sua aplicabilidade assistencial (138, 155-161).

Glicocorticoides sistêmicos (prednisona e prednisolona) associados a MMCD sintéticos ou biológicos, principalmente quando usados no início do tratamento de AR, reduzem sintomas e progressão radiográfica, mesmo depois da suspensão do seu uso (162-167). A prednisolona é o metabólito ativo da prednisona após sua ativação hepática. Com isso, a prednisolona pode ser utilizada preferencialmente em pacientes com doenças hepáticas que diminuam a ativação da prednisona. Além disso, suas apresentações em solução oral permite melhor adequação da dose no tratamento de pacientes pediátricos. A suplementação com cálcio e vitamina D deve ser considerada no caso de uso de glicocorticoide por mais de 3 meses, bem como a com bisfosfonados nos pacientes com fatores de risco para fraturas, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, do Ministério da Saúde. Glicocorticoide intra-articular pode ser utilizado até 4 vezes ao ano nos casos de sinovite persistente de poucas articulações. Na indicação da associação de glicocorticoide e AINE, recomenda-se o uso de inibidor de bomba de próton (por exemplo, omeprazol) para proteção gástrica (1).

Os AINE são superiores a paracetamol no controle sintomático de AR (168). Esses fármacos devem ser usados com cautela nos pacientes com AR e história de doença péptica pelo aumento do risco de complicações nessa população (169-171). Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave ou doença cardiovascular estabelecida, não se recomenda o uso de AINE (172). O uso combinado de analgésicos, AINE, opioides e neuromoduladores (antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares) não foi superior ao uso isolado de AINE em pacientes com AR, não sendo recomendado neste Protocolo (173-175). Analgésicos opioides em baixas doses e por menos de 6 semanas parecem ser eficazes para alguns pacientes com AR, mas os frequentes eventos adversos podem inviabilizar seu uso (176). A indicação de opioides deve seguir as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do Ministério da Saúde.

A azatioprina e a ciclosporina também apresentam evidência de benefício clínico na AR, no entanto seu uso é bastante limitado em função de eventos adversos de longo prazo e da superioridade terapêutica dos MMCD (177,178). A azatioprina ou a ciclosporina podem ser utilizadas como tratamento de manifestações extra-articulares graves, tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (179,180) e nos casos de ARJ.

Pulsoterapia com succinato de metilprednisolona ou de ciclofosfamida deve ser utilizada apenas em caso de manifestações extra-articulares graves (risco de vida ou perda funcional), tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (181).

Contraceptivos orais, inclusive estrógenos, não parecem afetar a progressão da doença nem apresentam contraindicações específicas ao uso em pacientes com AR (182, 183).

Imunização deve ser recomendada conforme o Programa Nacional de Imunizações, havendo restrição quanto ao uso de vacinas com agentes vivos nos pacientes em terapia imunomoduladora (184).

Cerca de 50% a 80% das mulheres melhoram da doença durante a gestação e aproximadamente 90% apresentam reativação nos primeiros 3 meses após o parto. Alguns medicamentos, como metotrexato e leflunomida, são contraindicados de forma absoluta na gestação e amamentação (categoria X). Azatioprina (categoria D), ciclofosfamida (categoria D) e ciclosporina (categoria C) não devem ser usados na gestação.

Glicocorticoides em baixas doses (até 20 mg/dia de prednisona) podem ser administrados durante a gestação sem maiores riscos de complicações. Devem ser evitadas doses altas (equivalentes a 1 mg/kg/dia de prednisona) na gestação (categoria C). Os AINE não devem ser utilizados na concepção e no terceiro trimestre pelo risco de complicações na implantação e no desenvolvimento cardiovascular fetal (categoria C). Os anti-TNF parecem seguros na gestação (categoria B), embora os riscos de defeitos congênitos ainda estejam sendo esclarecidos. Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe devem ser evitados na gestação e amamentação (categoria C). Hidroxicloroquina, cloroquina e sulfassalazina podem ser indicados com segurança na gestação (categoria B). Durante a amamentação, AINE (exceto ácido acetilsalicílico), glicocorticoide (prednisona até 20 mg/dia), sulfassalazina, hidroxicloroquina e cloroquina podem ser empregados. No entanto, para se evitar toxicidade do lactente, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato e leflunomida não devem ser utilizados (185).

8.3 Estratégia terapêutica

Como definido no relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre medicamentos biológicos para o tratamento da AR, as estratégias terapêuticas deste Protocolo estão alinhadas ao referido relatório.

Em qualquer das etapas discriminadas a seguir para o tratamento dos pacientes com AR, prednisona ou prednisolona (até 0,3 mg/Kg/dia, por via oral) e AINE (ibuprofeno ou naproxeno) podem ser prescritos para controle sintomático, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível (162,169).

Primeira etapa (MMCD sintéticos)

O metotrexato deve ser a primeira escolha terapêutica. Em situações de contraindicação ao metotrexato, a leflunomida ou a sulfassalazina podem ser a primeira opção. Nos pacientes sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas), os antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina) podem passar a ser a primeira opção (111,121).

Em caso de falha da monoterapia inicial, isto é, de atividade de doença moderada ou alta após 3 meses de tratamento otimizado (doses plenas), recomenda-se tanto a substituição do MMCD sintético por outro MMCD sintético em monoterapia quanto a associação do MMCD sintético em uso a um ou dois MMCD sintéticos. As associações de MMCD sintéticos recomendadas são metotrexato com antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina), metotrexato com sulfassalazina, metotrexato com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice) e metotrexato com leflunomida. Dessas associações, a menos usual é a de metotrexato com antimalárico. Para minimização dos riscos de efeitos adversos, recomenda-se a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo (111,121). O uso de MMCD biológicos na primeira etapa de tratamento medicamentoso de AR não é recomendado neste Protocolo.

Segunda etapa (MMCD biológicos)

Após 6 meses com pelo menos dois esquemas diferentes da primeira etapa e atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, recomenda-se o início de MMCD biológicos, os quais devem ser utilizados em associação a um MMCD sintético (metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida). Apenas para os casos de contraindicação absoluta aos MMCD sintéticos recomenda-se a monoterapia com MMCD biológico.

Pela experiência mundial, o tratamento com MMCD biológicos deve ser iniciado por biológico da classe dos anti-TNF alfa (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe) (130,135,138,141,145,147,151,153). A escolha entre eles no momento da prescrição deve ser realizada considerando os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos ou contraindicações. Apenas para os casos de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF, recomenda-se a utilização de abatacepte ou tocilizumabe. O uso do rituximabe como primeiro MMCD biológico deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os anti-TNF (e, também, ao abatacepte e tocilizumabe), situação em que deve ser prescrito associado a MMCD sintético, preferencialmente o metotrexato (141).

Terceira etapa (falha/toxicidade a MMCD biológico)

Após pelo menos 6 meses de terapia com MMCD biológico (exceto o certolizumabe pegol, por 3 meses) e atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, pode ser realizada a substituição por um novo MMCD biológico.

Em caso de falha primária a um anti-TNF, recomenda-se a utilização de um MMCD biológico de outra classe (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe). Em caso falha secundária a um anti-TNF, recomenda-se a troca por um segundo anti-TNF ou por abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe, sendo que a escolha entre eles deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente, uma vez que não há evidências de superioridade de um medicamento sobre os demais. Quando for feita a opção pela troca por um segundo agente anti-TNF, deve ser dada preferência ao

golimumabe, já que apresenta a melhor evidência de uso como segundo agente anti-TNF (141,148,189).

Inexiste estudo metodologicamente bem conduzido para recomendar um terceiro esquema de tratamento com MMCD biológico. No entanto, alguns indivíduos com AR podem não atingir o objetivo do tratamento, ou seja, manter a doença em atividade leve ou em remissão, com os esquemas preconizados neste Protocolo. Somente nestes casos, será permitida troca entre MMCD biológicos, na tentativa de se obter, se não a remissão, pelo menos a baixa atividade da doença.

8.4 Fármacos

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg; solução oral de 50 mg/mL
- Naproxeno: comprimidos de 250 mg ou de 500 mg

Glicocorticoides

- Metilprednisolona (acetato) (intra-articular): frasco de 40 mg/2 mL
- Metilprednisolona (succinato) (intravenoso): frascos de 40, 125, 500 ou 1.000 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg
- Prednisolona: solução oral de 1 e 3 mg/mL

Medicamentos modificadores do curso da doença - sintéticos

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frascos de 50 mg/2 mL
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg
- Cloroquina: comprimidos ou cápsulas de 150 mg

Medicamentos modificadores do curso da doença - biológicos

- Adalimumabe: seringas preenchidas de 40 mg
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg
- Etanercepte: frascos-ampola de 25 e 50 mg; seringas preenchidas de 50 mg
- Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10mL
- Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg
- Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg
- Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg
- Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg

Imunossupressores

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL em frascos de 50 mL
- Ciclofosfamida: frascos-ampola de 200 ou 1.000 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg

8.5 Esquemas de administração

Ibuprofeno

Em adultos, devem ser utilizados 600 a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em três administrações, ou seja, de 8/8 horas (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Considerar o uso de inibidor da bomba de prótons (20 mg/dia de omeprazol) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE. Em crianças com mais de 6 meses, devem ser utilizados 15 a 30 mg/kg/dia, por via oral, também divididos de 8/8 horas e utilizando a menor dose pelo menor tempo possível.

Naproxeno

Deve-se iniciar com 500 a 1.000 mg/dia, por via oral, divididos em até duas administrações (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Em crianças com ou mais de 2 anos de idade, deve-se iniciar com 10 mg/kg/dia em duas administrações (dose máxima: 1.000 mg/dia). Considerar o uso de inibidor da bomba de prótons (20 mg/dia de omeprazol) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE.

Metilprednisolona (acetato)

Devem ser utilizados 40 a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses. Em crianças, deve-se observar a dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/articulação.

Metilprednisolona (succinato)

Devem ser utilizados 1.000 mg/dia, por via intravenosa (administrados durante pelo menos 2 horas), por 3 dias consecutivos (pulsoterapia).

Prednisona/prednisolona

Deve-se iniciar com até 0,3 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas a três administrações, e reduzir, gradativamente, conforme melhora sintomática (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível); excepcionalmente, doses elevadas (1 mg/kg/dia), por via oral, devem ser empregadas em caso de manifestações graves.

Metotrexato

Deve-se iniciar com 10 a 15 mg/semana, por via oral, por via subcutânea ou intramuscular, e aumentar 5 a 7,5 mg/mês até 25 mg/semana em três meses de uso. Em crianças, a partir dos 2 anos de idade, deve-se iniciar com 5 mg/m2/semana, podendo chegar a 15 mg/m2/semana. Tanto para adultos quanto para crianças deve-se utilizar a menor dose eficaz e associar a ácido fólico, por via oral, 5 a 10 mg/semana.

Sulfassalazina

Deve-se iniciar com 500 mg/dia e, após uma semana, deve-se aumentar a dose até 2.000 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em duas a três administrações. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, deve-se iniciar com 10 mg/kg/dia em duas administrações e chegar a 30 a 50 mg/kg/dia em duas administrações (dose máxima 2.000 mg/dia).

Leflunomida

Devem ser utilizados 20 mg/dia ou em dias alternados, por via oral.

Hidroxicloroquina

Deve-se iniciar e manter com 6 mg/kg/dia, por via oral, até, no máximo, 400 mg/dia.

Cloroquina

Deve-se iniciar e manter com 4 mg/kg/dia, por via oral, até, no máximo, 250 mg/dia.

Adalimumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês. Em crianças, a partir dos 4 anos de idade, com peso corporal entre 15 e 30 kg, deve-se administrar 20 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês; e em crianças, a partir dos 4 anos, com peso corporal acima de 30 kg, a dose é de 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês.

Certolizumabe pegol

Deve-se iniciar com 400 mg, por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4; após, manter com 200 mg duas vezes/mês ou 400 mg a cada mês.

Etanercepte

Deve-se iniciar e manter a dose com 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês). Em crianças, a partir dos 2 anos de idade, com peso corporal igual ou inferior a 63 kg, deve-se administrar 0,8 mg/kg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês) até a dose máxima de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês); em crianças, a partir dos 2 anos, com peso corporal superior a 63 kg, a dose é de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês).

Infliximabe

Deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses.

Golimumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 50 mg, por via subcutânea, uma vez/mês.

Abatacepte

Deve-se iniciar com 500 mg, por via intravenosa, nos pacientes com menos de 60 kg, com 750 mg nos pacientes com 60 a 100 kg ou com 1.000 mg naqueles com mais de 100 kg, nas semanas 0, 2 e 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, com peso corporal inferior a 75 kg, deve-se iniciar com 10 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal entre 75 e 100 kg, deve-se iniciar com 750 mg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal superior a 100 kg, deve-se iniciar com 1.000 mg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter com a mesma dose a cada mês.

Rituximabe

Deve-se iniciar com 1.000 mg, por via intravenosa, nos dias 0 e 14 e, após, a cada 6 ou mais meses, conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD, administrando 1.000 mg, por via intravenosa, nos dias 0 e 14.

Tocilizumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 8 mg/kg/dose (dose máxima de 800 mg), por via intravenosa, a cada mês.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com ARJ é de 12 mg/kg para pacientes abaixo de 30 kg e 8 mg/kg para pacientes igual ou acima de 30 kg, a ser administrada 2 vezes por mês, por infusão intravenosa. Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. O tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Ciclosporina

Em adultos e crianças, deve-se iniciar com 2,5 mg/kg/dia, por via oral, em duas administrações, e aumentar 0,5 a 0,75 mg/kg/dia a cada dois ou três meses, caso não haja resposta, até, no máximo, 4 mg/kg/dia. Em caso de surgimento de hipertensão arterial sistêmica ou de elevação de 25% ou mais da creatinina basal (prévia ao início do tratamento), deve-se reduzir a dose em 25% a 50% e, caso se mantenha o efeito adverso, suspender o uso.

Azatioprina

Em adultos e crianças, deve-se iniciar com 1 mg/kg/dia, por via oral, uma a duas vezes ao dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia a cada mês até 2,5 mg/kg/dia (dose máxima).

Ciclofosfamida

Deve-se iniciar e manter a dose com 600 mg/m^2, por via intravenosa, em pulsoterapia mensal por 3 a 6 meses.

8.6 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

Não há evidências sobre a melhor estratégia de interrupção de medicamentos para AR. Quando ocorre resposta terapêutica completa, isto é, remissão pelos índices compostos de atividade de doença, e sustentada, ou seja, por mais de 6 a 12 meses, pode-se tentar a retirada gradual dos medicamentos nesta sequência: primeiramente o AINE, seguido pelo glicocorticoide e depois pelo MMCD biológico, mantendo-se o uso de MMCD sintético. Caso haja piora de atividade de doença, deve-se reiniciar o esquema terapêutico anterior e seguir as recomendações de dose inicial e de ajuste de doses e troca de medicamentos indicadas neste Protocolo.

8.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento de AR tem como benefícios esperados reversão da limitação funcional, melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida por meio do controle da atividade de doença, da prevenção das complicações agudas e crônicas e da inibição da progressão dos danos estruturais causados pela doença.

9 MONITORIZAÇÃO

Revisões periódicas para avaliação de eficácia e segurança do tratamento devem fazer parte do tratamento dos pacientes com AR (118). Inicialmente, os pacientes devem ser avaliados a intervalos menores (1 a 3 meses). Uma vez atingido o objetivo do tratamento (remissão para AR mais recente e atividade leve de doença para AR de anos de evolução), intervalos maiores podem ser considerados (6 a 12 meses). No entanto, mesmo sem a necessidade de visitas mais frequentes para avaliação de eficácia, a monitorização de segurança deve ser observada, ou seja, os intervalos dos exames laboratoriais para monitorização dos possíveis efeitos adversos de medicamentos devem ser respeitados (Quadro 2).

Quadro 2 - Monitorização de Efeitos Adversos no Tratamento de AR

MEDICAMENTO	AVALIAÇÃO	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
MMCD sintéticos		
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50mL/minuto: administrar 50% da dose. - Depuração de creatinina endógena abaixo de 10mL/minuto: evitar uso.
Sulfassalazina	Hemograma, AST/ TGO e ALT/ TGP: a cada 1 a 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.

Leflunomida	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose do medicamento em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento. Até ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN, reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Depuração de creatinina endógena abaixo de 50 mL/minuto: administrar 50% da dose ou suspender, em caso de toxicidade.
Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)	Avaliação oftalmológica inicial e anual após 5 anos (ou anualmente se houver fatores de risco para maculopatia, tais como insuficiências renal ou hepática e doses eventualmente utilizadas acima da dose máxima, que não devem ser utilizadas). Hemograma, AST/ TGO e ALT/ TGP: a cada 1 a 3 meses.	- Maculopatia por esses medicamentos: interromper o uso do medicamento. - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
MMCD biológicos		
Anti-TNF	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos. - Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.

Abatacepte	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Rituximabe	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Tocilizumabe	Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses. Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos: a cada 6 a 12 meses.	- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento - Neutrófilos entre 500 e 1.000/mm^3: suspender o uso do medicamento até neutrófilos acima de 1.000/mm^3 e reiniciar com 4 mg/kg. - Neutrófilos abaixo de 500/mm^3: interromper o uso do medicamento. - Plaquetas entre 50.000 e 100.000c/mm^3: suspender o uso do medicamento até plaquetas acima de 100.000/mm^3 e reiniciar com 4 mg/kg. - Plaquetas abaixo de 50.000/mm^3: interromper o uso do medicamento. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose para 4 mg/kg. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 4 mg/kg. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Elevações de colesterol total, HDL, LDL ou triglicerídeos: seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

Medicamentos imunossupressores		
Azatioprina	Hemograma, AST/ TGO e ALT/TGP: a cada 1 a 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Ciclosporina	Pressão arterial e creatinina: a cada 1 a 3 meses.	- Elevação nova de pressão arterial ou elevação de 25% ou mais do valor de creatinina basal (prévio ao início do medicamento) que se mantêm apesar do ajuste de dose: interromper o uso do medicamento.
Ciclofosfamia	Hemograma, exame comum de urina: 2 semanas após cada infusão.	- Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Hematúria devida a cistite hemorrágica: interromper o uso do medicamento.

MMCD: medicamentos modificadores do curso de doença; AST: aspartato-aminotransferase/TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; ALT: alanino-aminotransferase/TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; LSN: limite superior da normalidade; HDL: lipoproteína de densidade alta; LDL: lipoproteína de densidade baixa.

A avaliação sistemática de atividade de doença deve fazer parte do acompanhamento dos pacientes com AR (2,190). Para tanto, índices compostos de atividade de doença (ICAD) devem ser utilizados (Apêndice 1). Os ICAD incluem componentes clínicos e laboratoriais. Os principais ICAD são o índice de atividade de doença DAS 28 (Disease Activity Score 28), o índice simplificado de atividade de doença SDAI (Simplified Disease Activity Index) e o índice clínico de atividade de doença CDAI (Clinical Disease Activity Index). Com eles é possível estimar a atividade da doença (Quadro 3). Existe boa correlação entre esses ICAD, sendo possível o uso de qualquer um deles isoladamente (53).

Quadro 3 - ICAD Utilizados no Acompanhamento de Pacientes com AR

Índice	Estado da atividade de doença	Pontos de corte
DAS 28	Remissão Baixa Moderada Alta	Inferior ou igual a 2,6. Superior a 2,6 e até 3,2. Superior a 3,2 e até 5,1. Superior a 5,1.
SDAI	Remissão Baixa Moderada Alta	Até 5. Superior a 5 e até 20. Superior a 20 e até 40. Superior a 40.
CDAI	Remissão Baixa Moderada Alta	Até 2,8. Superior a 2,8 e até10. Superior a 10 e até 22. Superior a 22.

DAS 28: índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença.

Além de atividade de doença, a capacidade funcional deve ser periodicamente avaliada. O questionário mais utilizado é o HAQ (Health Assessment Questionnaire; 0-3 pontos) e, nos casos de ARJ, o CHAQ (Apêndice 2) (191,192).

Índices compostos de atividade de doença (DAS 28, SDAI, CDAI) devem ser utilizados a cada consulta; avaliação da capacidade funcional (HAQ) pode ser realizada no mínimo, 1 vez por ano.

Titulações de FR e de anti-CCP só devem ser repetidas dentro dos primeiros dois anos do diagnóstico, caso sejam negativos no início, já que podem se tornar positivos, representando pior prognóstico. O intervalo para solicitação de FR e anti-CCP é variável, devendo ser considerado o custo desses exames nessa decisão. Radiografias de mãos e pés e de outras articulações acometidas devem ser realizadas anualmente.

Atualmente, a principal causa de morte de pacientes com AR são as doenças cardiovasculares (193). A identificação e o controle dos fatores de risco cardiovascular devem fazer parte da rotina assistencial dos pacientes com AR, incluindo o controle rigoroso do processo inflamatório sistêmico (194).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento de AR deve ser realizado enquanto o paciente dele se beneficiar. Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas. Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Na confirmação de reativação da doença, devem-se as recomendações deste Protocolo voltam a ser aplicáveis.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Recomenda-se que o tratamento de AR seja realizado em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de seguimento, que contemplem equipes multiprofissionais para acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige familiaridade com manifestações clínicas próprias, recomenda-se que o médico responsável pelo tratamento tenha experiência e seja treinado nessa atividade, devendo ser preferencialmente reumatologista.

Para a administração dos MMCD biológicos, recomenda-se a criação de centros de referência para aplicação, com vistas à maior racionalidade do uso e ao monitoramento da efetividade desses medicamentos.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2012 Mar-Apr;52(2):152-74.
2. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2011 May-Jun;51(3):199-219.
3. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. J Rheumatol. 2004 Mar;31(3):594-7.
4. Marques-Neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. Rev Bras Reumatol. 1993;33:169-73.
5. Usnayo MJ, Andrade LE, Alarcon RT, Oliveira JC, Silva GM, Bendet I, et al. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2011 Sep-Oct;51(5):474-83.
6. Schur P, Firestein G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. UpToDate. Oct, 2012 ed2012.
7. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. Clin Exp Rheumatol. 2008 Jan-Feb;26(1):24-31.
8. Schneider M, Lelgemann M, Baerwald C, Braun J, Hammer M, Kern P, et al. Value of inpatient care in rheumatoid arthritis - An evidence based report. Zeitschrift fur Rheumatologie. 2004;63(5):402-13.
9. de Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. Value Health. 2008 Sep-Oct;11(5):869-77.

10. Bombardier C, Barbieri M, Parthan A, Zack DJ, Walker V, Macarios D, et al. The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):836-44.
11. da Mota LM, Laurindo IM, dos Santos Neto LL. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2010 May-Jun;50(3):235-48.
12. Venables P, Maini R. Clinical features of rheumatoid arthritis. UpToDate2012.
13. Lehman T. Classification of juvenile arthritis (JRA/JIA). UpToDate. Sept 4, 2012 ed.
14. Helfenstein M, Jr., Halpern AS, Bertolo MB. Investigation on Brazilian clinical practices in rheumatoid arthritis: the Brazilian rheumatoid arthritis clinical practices investigation--BRACTICE. J Clin Rheumatol. 2011 Jun;17(4 Suppl 1):S1-10.
15. Pincus T, Yazici Y, Sokka T. Are excellent systematic reviews of clinical trials useful for patient care? Nature Clinical Practice Rheumatology. 2008;4(6):294-5.
16. Venables P, Maini R. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. UpToDate2012.
17. Schur P, Matteson EL, Turesson C. Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. UpToDate2012.
18. Schur P, Currier B. Cervical subluxation in rheumatoid arthritis. UpToDate [serial on the Internet]. 2012.
19. da Mota LM, Santos Neto LL, Pereira IA, Burlingame R, Menard HA, Laurindo IM. Autoantibodies in early rheumatoid arthritis: Brasilia cohort: results of a three-year serial analysis. Rev Bras Reumatol. 2011 Dec;51(6):564-71.
20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1580-8.
21. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2569-81.
22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988 Mar;31(3):315-24.
23. Varache S, Cornec D, Morvan J, Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Le Henaff-Bourhis C, et al. Diagnostic accuracy of ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis in a 2-year cohort. J Rheumatol. 2011 Jul;38(7):1250-7.
24. Britsemmer K, Ursum J, Gerritsen M, van Tuyl LH, van Schaardenburg D. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. Ann Rheum Dis. 2011 Aug;70(8):1468-70.
25. Alves C, Luime JJ, van Zeben D, Huisman AM, Weel AE, Barendregt PJ, et al. Diagnostic performance of the ACR/EULAR 2010 criteria for rheumatoid arthritis and two diagnostic algorithms in an early arthritis clinic (REACH). Ann Rheum Dis. 2011 Sep;70(9):1645-7.
26. Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2010 Sep-Oct;50(5):481-3.
27. Jung SJ, Lee SW, Ha YJ, Lee KH, Kang Y, Park MC, et al. Patients with early arthritis who fulfil the 1987 ACR classification criteria for rheumatoid arthritis but not the 2010 ACR/EULAR criteria. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):1097-8.
28. Fautrel B, Combe B, Rincheval N, Dougados M. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data. Ann Rheum Dis. 2012 Mar;71(3):386-9.
29. van der Linden MP, Knevel R, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. Arthritis Rheum. 2011 Jan;63(1):37-42.
30. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. Rheumatology (Oxford). 2011 Jul;50(7):1268-74.
31. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. Arthritis Rheum. 2010 Sep;62(9):2582-91.

32. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. Ann Rheum Dis. 2010 Sep;69(9):1589-95.
33. Lake F. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. UpToDate. Jun 7, 2011 ed.
34. Lehman AJ. Pauciarticular onset juvenile idiopathic arthritis. UpToDate. Apr 23, 2012 ed.
35. Lehman T. Polyarticular onset juvenile idiopathic arthritis: Management. UpToDate. Oct 2, 2012 ed.
36. Lehman AJ. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: Treatment. UpToDate. Jun 20, 2012 ed.
37. Tocilizumabe: Bula Profissional de Saúde. 2013.
38. McMahan R, Balfe LM, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Manag Care Pharm. 2012 Jan-Feb;18(1 Suppl B):1-16.
39. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, Ganser G, Urban A, Horneff G. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Sep;64(9):1349-56.
40. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW, Jr., Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. BMC Pediatr. 2012;12:29.
41. Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. Paediatr Drugs. 2010 Dec 1;12(6):367-77.
42. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. Clin Rheumatol. 2008 Jan;27(1):67-76.
43. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. Ann Rheum Dis. 2007 Nov;66(11):1518-24.
44. Takken T, Van der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2001(3):CD003129.
45. Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2001(4):CD003129.
46. Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother. 2001 Apr;35(4):464-71.
47. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2001 Apr;28(4):845-53.
48. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1993 Aug;23(1):34-46.
49. Brewer EJ, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1986 May 15;314(20):1269-76.
50. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2005 Apr 21;352(16):1655-66.
51. Boers M, Van Tuyl LHD, Van Den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests intensive non-biologic combination therapy with step-down prednisolone may also disconnect disease activity and damage in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
52. Boers M, van Tuyl L, van den Broek M, Kostense PJ, Allaart CF. Meta-analysis suggests that intensive non-biological combination therapy with step-down prednisolone (COBRA strategy) may also 'disconnect' disease activity and damage in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2012 Nov 15.
53. Schur P, Moreland LW. General principles of management of rheumatoid arthritis. UpToDate2012.
54. Robinson PC, Taylor WJ. Decreasing time to treatment in rheumatoid arthritis: Review of delays in presentation, referral and assessment. International Journal of Clinical Rheumatology. 2011;6(2):173-87.
55. Lineker SC, Husted JA. Educational interventions for implementation of arthritis clinical practice guidelines in primary care: Effects on health professional behavior. Journal of Rheumatology. 2010;37(8):1562-9.
56. Vliet Vlieland TP, van den Ende CH. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2011 May;23(3):259-64.
57. Silva KN, Mizusaki Imoto A, Almeida GJ, Atallah AN, Peccin MS, Fernandes Moca Trevisani V. Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(5):CD007648.
58. Forestier R, Andre-Vert J, Guillez P, Coudeyre E, Lefevre-Colau MM, Combe B, et al. Non-drug treatment (excluding surgery) in rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines. Joint Bone Spine. 2009 Dec;76(6):691-8.
59. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: Evaluation of the evidence from randomised

controlled trials. International Journal of Clinical Practice. 2009;63(7):1068-84.
60. Stucki G, Cieza A, Geyh S, Battistella L, Lloyd J, Symmons D, et al. ICF Core Sets for rheumatoid arthritis. Journal of Rehabilitation Medicine, Supplement. 2004(44):87-93.
61. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2003(2):CD003688.
62. Macfarlane GJ, Paudyal P, Doherty M, Ernst E, Lewith G, MacPherson H, et al. A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and alternative therapies in the management of rheumatic diseases: rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012 Sep;51(9):1707-13.
63. Takken T, van Brussel M, Engelbert RH, Van der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2008(2):CD005954.
64. Takken T, Van Brussel M, Engelbert RH, Van Der Net J, Kuis W, Helders PJ. Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. Eur J Phys Rehabil Med. 2008 Sep;44(3):287-97.
65. Epps H, Ginnelly L, Utley M, Southwood T, Gallivan S, Sculpher M, et al. Is hydrotherapy cost-effective? A randomised controlled trial of combined hydrotherapy programmes compared with physiotherapy land techniques in children with juvenile idiopathic arthritis. Health Technol Assess. 2005 Oct;9(39):iii-iv, ix-x, 1-59.
66. Tuntland H, Kjeken I, Nordheim LV, Falzon L, Jamtvedt G, Hagen KB. Assistive technology for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD006729.
67. Oldfield V, Felson DT. Exercise therapy and orthotic devices in rheumatoid arthritis: evidence-based review. Curr Opin Rheumatol. 2008 May;20(3):353-9.
68. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, van Zanten JJCSV, Treharne GJ, Panoulas VF, Douglas KMJ, et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: A systematic review. Rheumatology. 2008;47(3):239-48.
69. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):CD003114.
70. Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2003(1):CD004018.
71. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, van Schaardenburg D, van Kuyk MA, van den Ende CH. Occupational therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. Arthritis Rheum. 2002 Dec 15;47(6):672-85.
72. Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford). 2012 Mar;51(3):519-27.
73. Wessel J. The effectiveness of hand exercises for persons with rheumatoid arthritis: a systematic review. J Hand Ther. 2004 Apr-Jun;17(2):174-80.
74. Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescure C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Jul;62(7):984-92.
75. Hurkmans E, Van Der Giesen FJ, Vliet Vlieland TPM, Schoones J, Van Den Ende ECHM. Home-based exercise therapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009(2).
76. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD006853.
77. Cairns AP, McVeigh JG. A systematic review of the effects of dynamic exercise in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2009 Dec;30(2):147-58.
78. Conn VS, Hafdahl AR, Minor MA, Nielsen PJ. Physical Activity Interventions Among Adults with Arthritis: Meta-Analysis of Outcomes. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2008;37(5):307-16.
79. Hurkmans EJ, Jones A, Li LC, Vliet Vlieland TP. Quality appraisal of clinical practice guidelines on the use of physiotherapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2011 Oct;50(10):1879-88.
80. Greene B, Lim SS. The role of physical therapy in management of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Bulletin on the Rheumatic Diseases. 2003;52(4).
81. Brosseau L, Judd MG, Marchand S, Robinson VA, Tugwell P, Wells G, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand. Cochrane Database Syst Rev. 2003(3):CD004377.
82. Robinson V, Brosseau L, Casimiro L, Judd M, Shea B, Wells G, et al. Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):CD002826.

83. Casimiro L, Brosseau L, Robinson V, Milne S, Judd M, Well G, et al. Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2002(3):CD003787.
84. Brosseau LU, Pelland LU, Casimiro LY, Robinson VI, Tugwell PE, Wells GE. Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2002(2):CD003687.
85. Knittle K, Maes S, de Gucht V. Psychological interventions for rheumatoid arthritis: examining the role of self-regulation with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Oct;62(10):1460-72.
86. Dissanayake RK, Bertouch JV. Psychosocial interventions as adjunct therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. Int J Rheum Dis. 2010 Oct;13(4):324-34.
87. Wolfs JF, Kloppenburg M, Fehlings MG, van Tulder MW, Boers M, Peul WC. Neurologic outcome of surgical and conservative treatment of rheumatoid cervical spine subluxation: a systematic review. Arthritis Rheum. 2009 Dec 15;61(12):1743-52.
88. Jacobs WC, Clement DJ, Wymenga AB. Retention versus sacrifice of the posterior cruciate ligament in total knee replacement for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD004803.
89. Jacobs W, Anderson P, Limbeek J, Wymenga A. Mobile bearing vs fixed bearing prostheses for total knee arthroplasty for post-operative functional status in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(2):CD003130.
90. Wang C, de Pablo P, Chen X, Schmid C, McAlindon T. Acupuncture for pain relief in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. Arthritis Rheum. 2008 Sep 15;59(9):1249-56.
91. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2008 Dec;47(12):1747-53.
92. Casimiro L, Barnsley L, Brosseau L, Milne S, Robinson VA, Tugwell P, et al. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD003788.
93. Macfarlane GJ, El-Metwally A, De Silva V, Ernst E, Dowds GL, Moots RJ. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2011 Sep;50(9):1672-83.
94. Haaz S, Bartlett SJ. Yoga for Arthritis: A Scoping Review. Rheumatic Disease Clinics of North America. 2011;37(1):33-46.
95. Ernst E, Posadzki P. Complementary and alternative medicine for rheumatoid arthritis and osteoarthritis: an overview of systematic reviews. Curr Pain Headache Rep. 2011 Dec;15(6):431-7.
96. Cameron M, Gagnier JJ, Chrubasik S. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2011(2):CD002948.
97. Lee MS, Pittler MH, Ernst E. Tai chi for rheumatoid arthritis: Systematic review. Rheumatology. 2007;46(11):1648-51.
98. Park J, Ernst E. Ayurvedic medicine for rheumatoid arthritis: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2005 Apr;34(5):705-13.
99. Christie A, Fongen C. Tai Chi may be safe through ineffective for rheumatoid arthritis: Commentary. Australian Journal of Physiotherapy. 2005;51(4):267.
100. Brosseau L, Robinson V, Wells G, Debie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD002049.
101. Han A, Robinson V, Judd M, Taixiang W, Wells G, Tugwell P. Tai chi for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD004849.
102. Brien S, Lachance L, Lewith GT. Are the therapeutic effects of homeopathy attributed to the consultation, the homeopathic remedy, or both? A protocol for a future exploratory feasibility trial in patients with rheumatoid arthritis. Journal of Alternative and Complementary Medicine. 2004;10(3):499-502.
103. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Cardoso JR, de Bie RA, Boers M, de Vet HC. Balneotherapy for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2003(4):CD000518.
104. Walach H. Homeopathy in rheumatoid arthritis - No evidence for its superiority to placebo. Forschende Komplementarmedizin und Klassische Naturheilkunde. 2002;9(6):363-5.
105. van der Zant FM, Boer RO, Moolenburgh JD, Jahangier ZN, Bijlsma HJWJ, Jacobs HJWG. Radiation synovectomy with 90yttrium, 186rhenium and 169erbium: A systematic literature review with meta-analyses. Clinical and Experimental Rheumatology. 2009;27(1):130-9.
106. Kampen WU, Voth M, Pinkert J, Krause A. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [90Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. Rheumatology. 2007;46(1):16-24.
107. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD006400.
108. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the

management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):964-75.
109. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. Ann Rheum Dis. 2012 Apr;71 Suppl 2:i2-45.
110. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewe R, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):995-1003.
111. Hazlewood GS, Barnabe CCM, Tomlinson GA, Marshall D, Bombardier C. The comparative efficacy and toxicity of initial disease-modifying anti-rheumatic drug choices for patients with moderate-severe early rheumatoid arthritis: A bayesian network meta-analysis. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
112. Fitzpatrick R, Buchan S. Optimising methotrexate therapy and reducing total treatment costs in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2011;50:iii66.
113. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: A meta-analysis of clinical and radiographic remission. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010;69(7):1298-304.
114. Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, Aletaha D, Burmester GR, Combe B, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):987-94.
115. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(4):CD008495.
116. Deighton C, O'Mahony R, Tosh J, Turner C, Rudolf M. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance. BMJ. 2009;338:b702.
117. Launois R, Le Moine JG, Huynh TMT. Mixed treatment comparison, cost-effectiveness analysis and budget impact model in the treatment of rheumatoid arthritis after failure of conventional DMARD therapy using comprehensive bayesian decision analytical modelling. Value in Health. 2012;15(4):A50.
118. Katchamart W, Bombardier C. Systematic monitoring of disease activity using an outcome measure improves outcomes in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2010 Jul;37(7):1411-5.
119. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res Ther. 2009;11 Suppl 1:S1.
120. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. Rheumatology (Oxford). 2012 Jul;51 Suppl 5:v22-30.
121. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):1004-9.
122. Smolen JS, Emery P, Kalden JR, Van Riel PLCM, Dougados M, Strand CV, et al. The efficacy of leflunomide monotherapy in rheumatoid arthritis: Towards the goals of disease modifying antirheumatic drug therapy. Journal of Rheumatology. 2004;31(7 SUPPL. 1):13-20.
123. Osiri M, Shea B, Robinson V, Suarez-Almazor M, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2003(1):CD002047.
124. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000957.
125. Miehle W, Tomiak C. Fixed sequential supplementation with folic acid during methotrexate therapy. Aktuelle Rheumatologie. 2005;30(4):254-65.
126. Morgan SL, Baggott JE. Folate supplementation during Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Clinical and Experimental Rheumatology. 2010;28(5 SUPPL. 61):S102-S9.
127. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000951.
128. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Cochrane

Database Syst Rev. 2000(2):CD000958.
129. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(4):CD000959.
130. Scott DL. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2012;91(1):30-43.
131. Leff L. Emerging new therapies in rheumatoid arthritis: What's next for the patient? Journal of Infusion Nursing. 2006;29(6):326-37.
132. Chauffier K, Salliot C, Berenbaum F, Sellam J. Effect of biotherapies on fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature and meta-analysis. Rheumatology. 2012;51(1):60-8.
133. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Galvez Munoz JG, Saiz Cuenca ES, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011(2):CD007649.
134. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):CD008341.
135. Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, et al. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update [Internet]. Comparative Effectiveness Reviews. 2012 Apr;55.
136. Brodszky V. Efficacy of the biological treatments based on ACR70 response in rheumatoid arthritis: Indirect comparison and meta-regression using Bayes-model. Orvosi Hetilap. 2011;152(23):919-28.
137. Pentek M, Gulacsi L, Ersek K, Baji P, Boncz I, Orlewska E, et al. Comparison of recently registered biological drugs with available therapies in rheumatoid arthritis: Methodological issues to consider for meta-analysis. Value in Health. 2010;13(7):A303.
138. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD007848.
139. Orme ME, Fotheringham I, Mitchell SA, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination therapy for methotrexate-experienced, rheumatoid arthritis patients: Analysis of american college of rheumatology criteria scores 20, 50 and 70. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
140. Cormier H, Barnetche T, Schaeverbeke T. The risk of serious infection with and without anti-tnf therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A meta-analysis. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
141. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):976-86.
142. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. J Rheumatol. 2010 May;37(5):928-31.
143. Mealy NE, Bayes M. Infliximab. Drugs of the Future. 2005;30(8):845-6.
144. Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. 2003;17(2):345-63.
145. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin. 2011 Oct;27(10):1885-97.
146. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011(2):CD008794.
147. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparisons approach. Pharmacotherapy. 2011 Jan;31(1):39-51.
148. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infiximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2011;15(14):1-300.
149. Mercer LK, Galloway JB, Low ASL, Watson KD, Lunt M, Dixon WG. The risk of solid cancer in patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis for up to 5 years: Results from the british society for rheumatology biologics register. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(10).
150. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Current Pharmaceutical Design. 2012;18(11):1512-8.
151. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):CD007277.
152. Parchamazad P, Ghazvini P, Honeywell M, Treadwell P. Abatacept (CTLA4-Ig, Orencia): An investigational biological compound for the treatment of rheumatoid arthritis. P and T. 2005;30(11):633-8+43+69.
153. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(7):CD008331.
154. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. Mod Rheumatol. 2010 Jun;20(3):222-32.
155. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD005121.

156. Clark P, Tugwell P, Bennet K, Bombardier C, Shea B, Wells G, et al. Injectable gold for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000520.
157. Suarez-Almazor ME, Spooner CH, Belseck E, Shea B. Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD002048.
158. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Penicillamine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(4):CD001460.
159. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Bae SC, Song GG. Tacrolimus for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Scand J Rheumatol. 2010 Aug;39(4):271-8.
160. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD008921.
161. Ichim TE, Zheng X, Suzuki M, Kubo N, Zhang X, Min LR, et al. Antigen-specific therapy of rheumatoid arthritis. Expert Opinion on Biological Therapy. 2008;8(2):191-9.
162. Bijlsma JWJ. Disease control with glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology (United Kingdom). 2012;51(SUPPL.4):iv9-iv13.
163. Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Smolen JS, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):1010-4.
164. Dernis E, Ruyssen-Witrand A, Mouterde G, Maillefert JF, Tebib J, Cantagrel A, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - Pratical modalities of glucocorticoid therapy: Recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion. Joint Bone Spine. 2010;77(5):451-7.
165. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD006356.
166. Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD002824.
167. Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(3):CD000189.
168. Wienecke T, Gotzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):CD003789.
169. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewe RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD008951.
170. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev. 2011(11):CD008872.
171. Garner S, Fidan D, Frankish R, Judd M, Shea B, Towheed T, et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD003831.
172. Marks JL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD008952.
173. Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, van Tubergen A, Buchbinder R, Aletaha D, et al. Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD008886.
174. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2011(11):CD008920.
175. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD008922.
176. Whittle SL, Richards BL, Husni E, Buchbinder R. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database Syst Rev. 2011(11):CD003113.
177. Wells G, Haguenauer D, Shea B, Suarez-Almazor ME, Welch VA, Tugwell P. Cyclosporine for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD001083.
178. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(4):CD001461.

179. Whelan P, Atone J. Treatment of rheumatoid vasculitis. UpToDate [serial on the Internet]. 2012.
180. Lake F. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. UpToDate [serial on the Internet]. 2012.
181. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(4):CD001157.
182. Li RHW, Gebbie AE, Wong RWS, Ng EHY, Glasier AF, Ho PC. The use of sex hormones in women with rheumatological diseases. Hong Kong Medical Journal. 2011;17(6):487-91.
183. Farr SL, Folger SG, Paulen ME, Curtis KM. Safety of contraceptive methods for women with rheumatoid arthritis: a systematic review. Contraception. 2010;82(1):64-71.
184. Sikora A. Efficacy of vaccination in connective tissue diseases: Systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA) - Review of the literature. Central-European Journal of Immunology. 2004;29(1):35-8.
185. Bermas B. Rheumatoid arthritis and pregnancy. UpToDate2012.
186. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D, et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):387-93.
187. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. Arthritis Rheum. 2007 Jan;56(1):13-20.
188. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology (Oxford). 2008 Apr;47(4):507-13.
189. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet. 2009 Jul 18;374(9685):210-21.
190. Barton JL, Criswell LA, Kaiser R, Chen YH, Schillinger D. Systematic review and metaanalysis of patient self-report versus trained assessor joint counts in rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology. 2009;36(12):2635-41.
191. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. J Rheumatol. 1990 Jun;17(6):813-7.
192. Len C, Goldenberg J, Ferraz MB, Hilario MO, Oliveira LM, Sacchetti S. Crosscultural reliability of the Childhood Health Assessment Questionnaire. J Rheumatol. 1994 Dec;21(12):2349-52.
193. Venables P, Maini R. Disease outcome and functional capacity in rheumatoid arthritis. UpToDate. Oct, 2012 ed.
194. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):325-31.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Naproxeno, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Sulfassalazina, Metotrexato, Azatioprina, Ciclosporina, Leflunomida, Metilprednisolona, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Abatacepte, Rituximabe, Tocilizumabe

Eu,_____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **naproxeno, cloroquina, hidroxicloroquina, sulfassalazina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida, metilprednisolona, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe,** indicados para o tratamento da **artrite reumatoide**.

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

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis. Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o(s) medicamento(s) que passo a receber pode(m) trazer os seguintes benefícios:

- prevenção das complicações da doença;
- controle da atividade da doença;
- melhora da capacidade de realizar atividades funcionais;
- melhora da qualidade de vida.

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

- os riscos na gestação e na amamentação já são conhecidos; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- medicamentos classificados na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e sulfassalazina (no primeiro trimestre);
- medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): cloroquina, hidroxicloroquina, ciclosporina, metilprednisolona, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe;
- medicamento classificado na gestação como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos) sulfassalazina (no terceiro trimestre) e azatioprina;
- medicamentos classificados na gestação como categoria X (estudos em animais ou em humanos claramente monstraram risco para o bebê que suplantam quaisquer potenciais benefícios, sendo contraindicados na gestação): leflunomida e metotrexato;
- **efeitos adversos do naproxeno:** dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náuseas, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaquecas, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, ocorrência de distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispepsia e púrpura;
- **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 de cloroquina e hidroxicloroquina:** distúrbios visuais com visão borrada e fotofobia, edema macular, pigmentação anormal, retinopatia, atrofia do disco óptico, escotomas, diminuição da acuidade visual e nistagmo; outras reações: problemas emocionais, dores de cabeça, tonturas, movimentos involuntários, cansaço, branqueamento e queda de cabelos, mudanças da cor da pele e alergias leves a graves, náuseas, vômitos, perda de apetite, desconforto abdominal, diarreia, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), parada na produção de células brancas pela medula óssea (agranulocitose), diminuição de células brancas do sangue e de plaquetas, destruição das células do sangue (hemólise); reações raras: miopatia, paralisia, zumbido e surdez;
- **efeitos adversos da sulfassalazina:** dores de cabeça, aumento da sensibilidade aos raios solares, alergias de pele graves, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, hepatite, dificuldade para engolir, diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dores articulares, cansaço e reações alérgicas;
- **efeitos adversos da ciclosporina:** disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática e ginecomastia;
- **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 metotrexato:** convulsões, encefalopatia, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas, furúnculos, alergias de pele leves a graves, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele e de mucosas, náuseas, vômitos, perda de apetite, inflamação da boca, úlceras de trato gastrointestinal, hepatite, cirrose e necrose hepática, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, insuficiência renal, fibrose pulmonar e diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;
- **efeitos adversos da leflunomida:** pressão alta, dor no peito, palpitações, aumento do número de batimentos do coração, vasculite, varizes, edema, infeccções respiratórias, sangramento nasal, diarreia, hepatite, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, gastroenterite, dor abdominal, azia, gazes, ulcerações na boca, pedra na vesícula, prisão de ventre, desconforto abdominal, sangramento nas fezes, candidíase oral, aumento das glândulas salivares, boca seca, alterações dentárias, distúrbios do paladar, infecções do trato geniturinário, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, tonturas, febre, sonolência, distúrbios do sono, formigamentos, alteração da cor e queda de cabelo, alergias de pele, coceira, pele seca, espinhas, hematomas, alterações das unhas, alterações da cor da pele, úlceras de pele, hipopotassemia, diabetes melito, hiperlipidemia, hipertireoidismo, desordens menstruais, dores pelo corpo, alteração da visão, anemia, infecções e alteração da voz;
- **efeitos adversos de adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol e golimumabe:** reações no local da aplicação da injeção como dor e coceiras, dor de cabeça, tosse, náuseas, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial; reações mais graves: infecções oportunísticas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;
- **efeitos adversos de abatacepte e rituximabe:** reações no local da aplicação da injeção ou reações alérgicas durante ou após a infusão, dor de cabeça, nasofaringite, enjoos e risco aumentado a uma variedade de infecções, como herpes-zóster, infecção urinária, gripe, pneumonia, bronquite e infecção localizada. A tuberculose pode ser reativada ou iniciada com o uso do medicamento e aumento de risco para alguns tipos de câncer (abatacepte). O vírus da hepatite B pode ser reativado (rituximabe);

- **efeitos adversos do tocilizumabe:** reações no local da aplicação da injeção e durante a infusão, alergias, coceira, urticária, dor de cabeça, tonturas, aumento da pressão sanguínea, tosse, falta de ar, feridas na boca, aftas, dor abdominal e risco aumentado a uma variedade de infecções, como infecções de vias aéreas superiores, celulite, herpes simples e herpes-zóster, alterações nos exames laboratoriais (aumento das enzimas do fígado, bilirrubinas, aumento do colesterol e triglicerídios);
- alguns medicamentos biológicos aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para tratamento apropriado;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

( ) naproxeno
( ) cloroquina
( ) hidroxicloroquina
( ) sulfassalazina
( ) metotrexato
( ) azatioprina
( ) ciclosporina
( ) leflunomida
( ) metilprednisolona
( ) adalimumabe
( ) certolizumabe pegol
( ) etanercepte
( ) infliximabe
( ) golimumabe
( ) abatacepte
( ) rituximabe
( ) tocilizumabe

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 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 compatível com o procedimento 03.03.02.001-6 - Pulsoterapia I (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Nota 2: A administração intravenosa de ciclofosfamida é compatível com o procedimento 03.03.02.002-4 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Nota 3: A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Apêndice 1

Índices compostos da atividade de doença (ICAD)

DAS 28: *Disease Activity Score, 28 joints* (0,49 a 9,07)

O DAS 28 é um ICAD calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (dolorosas28: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (edemaciadas28: interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) velocidade de hemossedimentação - VHS ou velocidade de sedimentação globular – VSG em mm/h e (4) Escala Visual Analógica de Saúde Global segundo o paciente (EVAp: 0 a 100 mm).

A fórmula do DAS 28 é: 0,56 x raiz quadrada(dolorosas28) + 0,28 x raiz quadrada(edemaciadas28) + 0,70 x ln(VHS) + 0,014 x EVAp.

SDAI: *Simplified Disease Activity Score* (0,1 a 86)

O SDAI é um ICAD calculado a partir de cinco variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) proteína C reativa (PCR de 0,1 a 10 mg/dl), (4) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o paciente (EVAp: 0 a 10 cm) e (5) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o médico (EVAm: 0 a 10 cm).

A fórmula do SDAI é: dolorosas28 + edemaciadas28 + PCR + EVAp + EVAm.

CDAI: *Clinical Disease Activity Score* (0 a 76)

O CDAI é um ICAD calculado a partir de quatro variáveis: (1) número de articulações dolorosas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (2) número de articulações edemaciadas entre 28 pré-estabelecidas (interfalangianas proximais, metacarpofalangianas, punhos, cotovelos, ombros e joelhos), (3) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o paciente (EVAp: 0 a 10 cm) e (4) Escala Visual Analógica de Atividade de Doença segundo o médico (EVAm: 0 a 10 cm).

A fórmula do CDAI é: dolorosas28 + edemaciadas28 + EVAp + EVAm.

Apêndice 2

Avaliação de capacidade funcional

HAQ: *Health Assessment Questionnaire* (0 a 3)

No.	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01	Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?				
02	Lavar sua cabeça e os seus cabelos?				
03	Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
04	Deitar-se e levantar-se da cama?				
05	Cortar um pedaço de carne?				
06	Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
07	Abrir um saco de leite comum?				
08	Caminhar em lugares planos?				
09	Subir cinco degraus?				
10	Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
11	Tomar um banho de chuveiro?				
12	Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13	Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
14	Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
15	Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
16	Abrir potes ou vidros deconserva que tenham sido previamente abertos?				
17	Abrir e fechar torneiras?				
18	Fazer compras na redondeza onde mora?				
19	Entrar e sair de um ônibus?				
20	Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

Avaliação dos Escores do HAQ: média aritmética dos maiores escores de cada componente

Componentes	Perguntas	Maior escore
Componente 1 (vestir-se).	Perguntas 1 e 2.	
Componente 2 (levantar-se).	Perguntas 3 e 4.	
Componente 3 (alimentar-se).	Perguntas 5, 6 e 7.	
Componente 4 (caminhar).	Perguntas 8 e 9.	
Componente 5 (higiene pessoal).	Perguntas 10, 11 e 12	
Componente 6 (alcançar objetos).	Perguntas 13 e 14.	
Componente 7 (apreender objetos).	Perguntas 15, 16 e 17.	
Componente 8 (outras atividades).	Perguntas 18, 19 e 20.	

A fórmula do HAQ é calculada a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 mais o maior escore do componente 2 mais o maior escore do componente 3 mais o maior escore do componente 4 mais o maior escore do componente 5 mais o maior escore do componente 6 mais o maior escore do componente 7 mais o maior escore do componente 8) dividido por 8.

CHAQ: *Childhood Assessment Questionnaire* (0 a 3)

No.	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01	Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?				
02	Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?				
03	Retirar as meias?				
04	Cortas as unhas?				
05	Levantar-se de uma cadeira baixa ou do chão?				
06	Entrar e sair da cama ou ficar em pé em um berço?				
07	Cortar sua própria carne?				
08	Levar uma xícara ou um copo até a boca?				
09	Abrir uma caixa nova de cereais?				
10	Caminhar em lugares planos?				
11	Subir cinco degraus?				
12	Lavar o corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
13	Tomar um banho de banheira – entrar e sair?				
14	Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário ou de um penico?				
15	Escovar os dentes?				
16	Pentear/escovar o cabelo?				

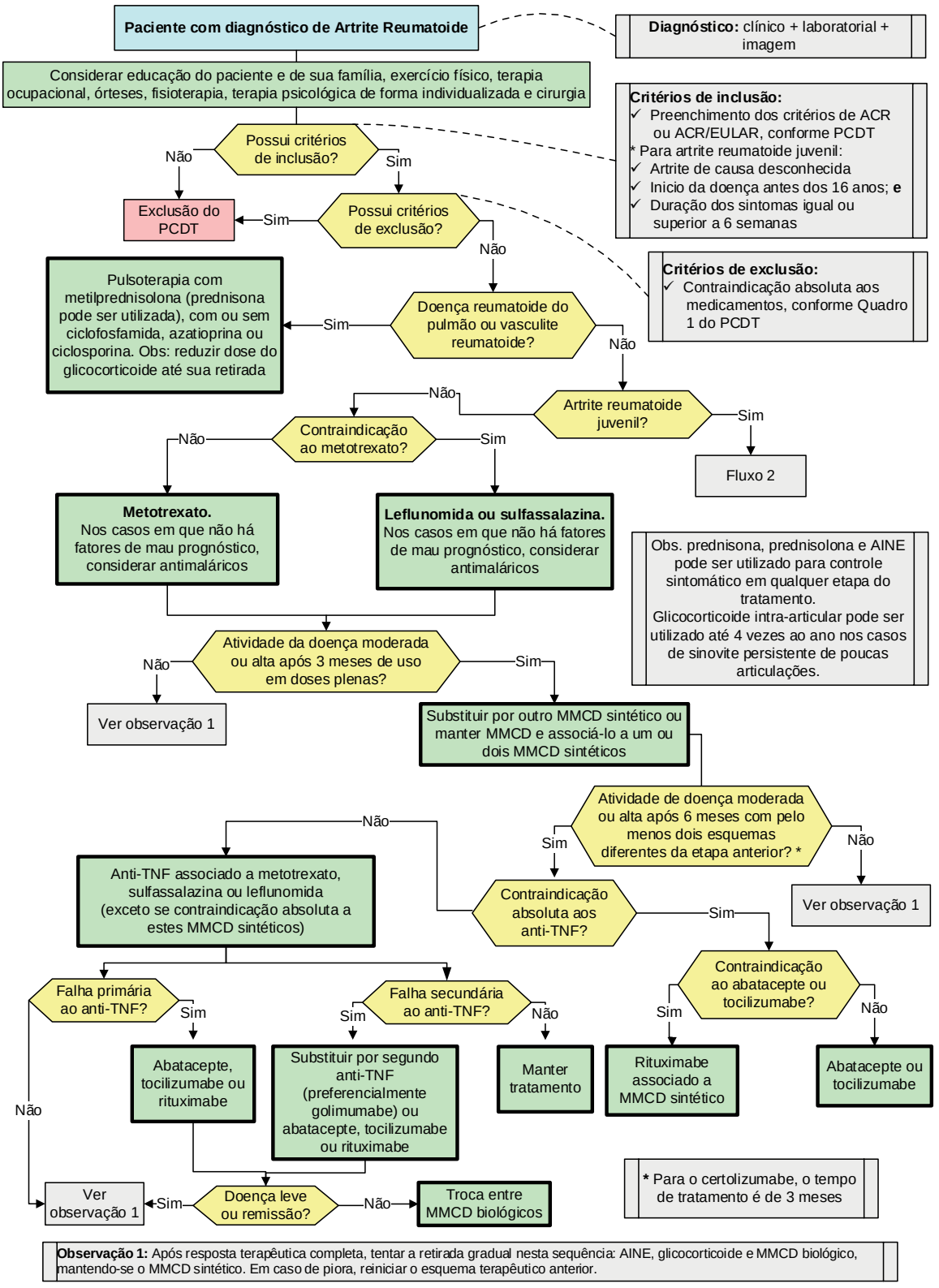
17	Levantar os braços e pegar um objeto como um jogo grande ou livros posicionados pouco acima da cabeça?				
18	Curvar-se para pegar suas roupas ou um pedaço de papel no chão?				
19	Vestir uma malha por cima da cabeça?				
20	Virar a cabeça e olhar sobre o ombro?				
21	Escrever ou desenhar com uma caneta ou um lápis?				
22	Abrir as portas de um carro?				
23	Abrir tampas de rosca de potes já abertos antes?				
24	Abrir e fechar torneiras?				
25	Abrir portas quando tem que virar a maçaneta?				
26	Levar recados e fazer compras nas redondezas de onde mora?				
27	Entrar e sair de um carro, carro de brinquedo ou ônibus escolar?				
28	Andar de bicicleta ou triciclo?				
29	Ajudar em tarefas caseiras (lavar pratos, retirar o lixo, aspirar, limpar o quintal, fazer a cama, limpar o quarto)?				
30	Correr e brincar?				

Avaliação dos Escores do CHAQ: média aritmética dos maiores escores de cada componente

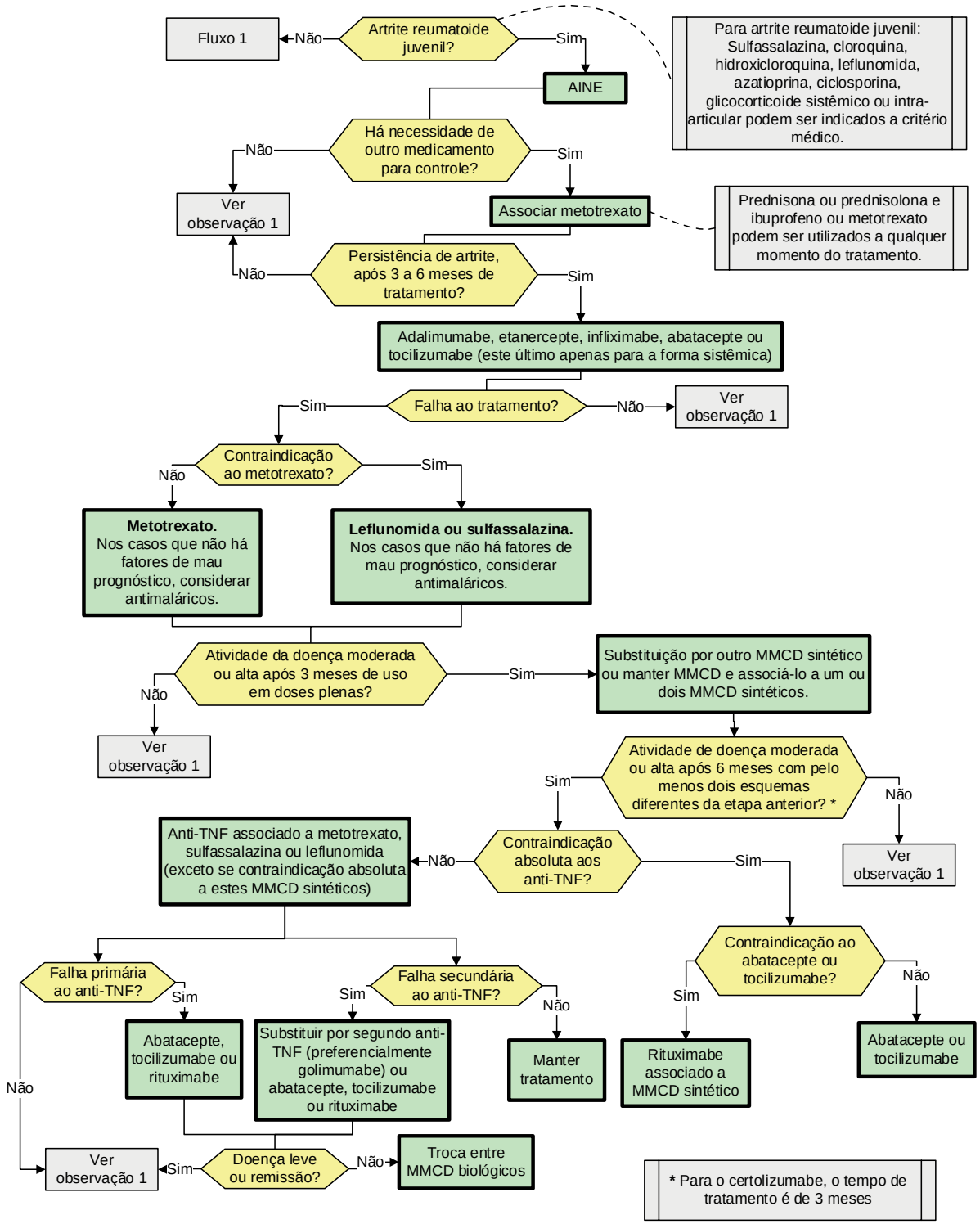
Componentes	Perguntas	Maior escore
Componente 1 (vestir-se).	Perguntas 1 a 4.	
Componente 2 (levantar-se).	Perguntas 5 e 6.	
Componente 3 (alimentar-se).	Perguntas 7 a 9.	
Componente 4 (caminhar).	Perguntas 10 e 11.	
Componente 5 (higiene pessoal).	Perguntas 12 a 16.	
Componente 6 (alcançar objetos).	Perguntas 17 a 20.	
Componente 7 (apreender objetos).	Perguntas 21 a 25.	
Componente 8 (outras atividades).	Perguntas 26 a 30.	

A fórmula do CHAQ é calculada a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 mais o maior escore do componente 2 mais o maior escore do componente 3 mais o maior escore do componente 4 mais o maior escore do componente 5 mais o maior escore do componente 6 mais o maior escore do componente 7 mais o maior escore do componente 8) dividido por 8.

Fluxograma de Tratamento
Artrite reumatoide - Fluxo 1

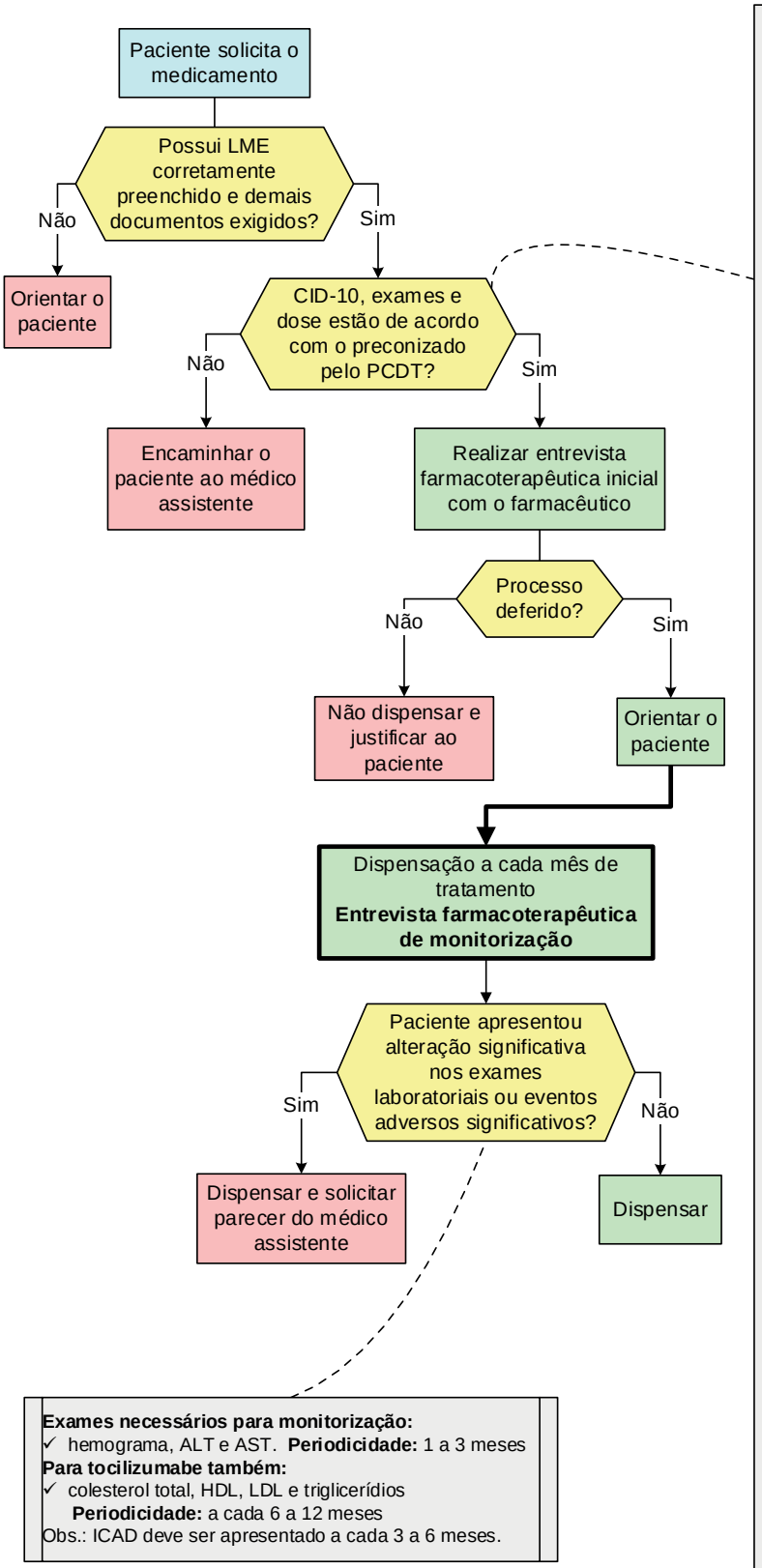


Fluxograma de Tratamento
Artrite reumatoide - Fluxo 2



Observação 1: Após resposta terapêutica completa, tentar a retirada gradual nesta sequência: AINE, glicocorticoide e MMCD biológico, mantendo-se o MMCD sintético. Em caso de piora, reiniciar o esquema terapêutico anterior.

Fluxograma de Dispensação de Abatacepte, Adalimumabe, Certolizumabe Pegol, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Rituximabe e Tocilizumabe Artrite reumatoide



Exames necessários para monitorização:
- ✓ hemograma, ALT e AST. **Periodicidade:** 1 a 3 meses

Para tocilizumabe também:
- ✓ colesterol total, HDL, LDL e triglicerídios
  Periodicidade: a cada 6 a 12 meses

Obs.: ICAD deve ser apresentado a cada 3 a 6 meses.

CID-10:
- ✓ **Para abatacepte, adalimumabe, etanercepte, infliximabe e tocilizumabe:** M05.0, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8 e M08.0
- ✓ **Para certolizumabe pegol, golimumabe e rituximabe:** M05.0, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8

Exames:
- ✓ fator reumatoide, anti-CCP, radiografia de área(s) acometida(s), proteína C-reativa e VHS

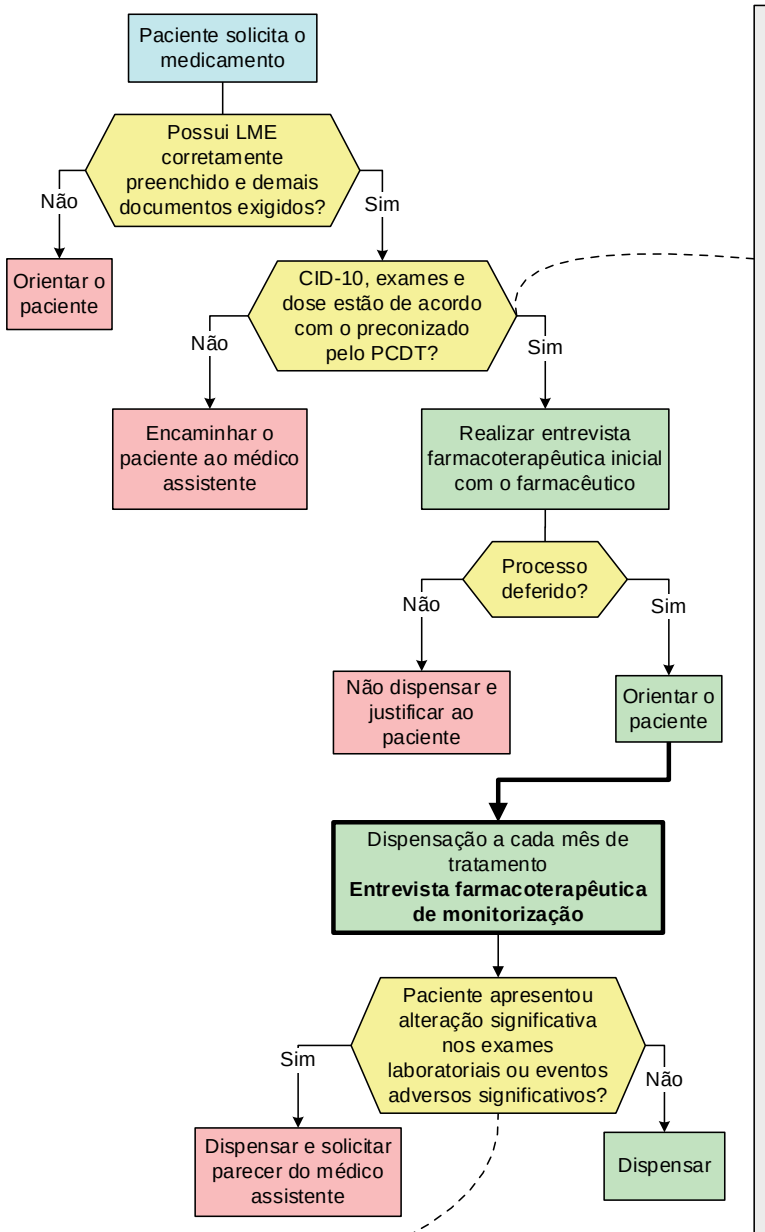
Obs: A necessidade de realização dos exames deverá ser verificada conforme os critérios do ACR e ACR/EULAR.

Para abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe e rituximabe, também:
- ✓ teste de Mantoux, radiografia de tórax, HBsAG e Anti-HCV

Para tocilizumabe, também:
- ✓ ALT e AST, teste de Mantoux, radiografia de tórax, HBsAG, anti-HCV e hemograma completo

Dose:
- ✓ **Abatacepte:** em adultos, iniciar com 500 mg nos pacientes com menos de 60 kg, 750 mg nos pacientes com 60 a 100 kg ou 1.000 mg naqueles com mais de 100 kg, IV. Em crianças a partir dos 6 anos, iniciar 10mg/kg nos pacientes com peso inferior a 75 kg, 750 mg nos pacientes entre 75-100 kg ou 1.000 mg caso possua mais de 75 kg, IV. As doses devem ser aplicadas nas semanas 0, 2 e 4 e, após, manter a mesma dose a 1 vez/mês
- ✓ **Adalimumabe:** em adultos iniciar e manter a dose com 40 mg, 2 vezes/mês, SC. Em crianças com mais de 4 anos, iniciar 20 mg nos pacientes entre 15-30 kg, e 40 mg nos pacientes com mais de 30 kg, 2 vezes/mês, SC
- ✓ **Certolizumabe pegol:** iniciar com 400 mg, nas semanas 0, 2 e 4; após, manter com 200 mg 2 vezes/mês ou 400 mg/mês, SC
- ✓ **Etanercepte:** em adultos iniciar e manter com 50 mg/semana, SC (4 vezes/mês). Em crianças a partir dos 2 anos, iniciar e manter 0,8 mg/kg/semana nos pacientes com peso menor ou igual a 63 kg até dose máxima de 50 mg/semana; para os pacientes com mais de 63 kg, 50 mg/ semana, SC
- ✓ **Infliximabe:** em adultos e crianças a partir dos 6 anos iniciar com 3 mg/kg/dose, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada 2 meses, IV
- ✓ **Golimumabe**: iniciar e manter a dose com 50 mg, 1 vez/mês, SC
- ✓ **Rituximabe:** iniciar com 1.000 mg, nos dias 0 e 14 e, após, a cada 6 ou mais meses, conforme ICAD, administrando 1.000 mg nos dias 0 e 14, IV
- ✓ **Tocilizumabe:** iniciar e manter a dose com 8 mg/kg/dose (dose máxima de 800 mg), 1 vez/mês, IV. Para ARJ, 12 mg/kg para pacientes com até 30 kg e acima disto, 8 mg/kg, 2 vezes/mês, IV

Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Ciclosporina, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Leflunomida, Metotrexato, Naproxeno e Sulfassalazina Artrite reumatoide



CID-10:
- ✓ **Para todos os medicamentos exceto azatioprina e ciclosporina:** M05.0, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8 e M08.0
- ✓ **Para azatioprina e ciclosporina:** M05.1, M05.2 e M08.0

Exames:
- ✓ fator reumatoide, anti-CCP, radiografia de área(s) acometida(s), proteína C-reativa e VHS

Obs: a necessidade de realização dos exames deverá ser verificada conforme os critérios do ACR e ACR/EULAR.

Para azatioprina, também:
- ✓ HBsAg, anti-HCV, teste de Mantoux, radiografia de tórax

Para ciclosporina, também:
- ✓ HBsAg, anti-HCV, teste de Mantoux, radiografia de tórax e creatinina sérica

Para metotrexato e leflunomida, também:
- ✓ ALT e AST, teste de Mantoux, radiografia de tórax, HBsAg; Anti-HCV e B-HCG para mulheres em idade fértil

Para naproxeno, também:
- ✓ ALT e AST, creatinina

Para sulfassalazina, também:
- ✓ ALT e AST, teste de Mantoux, radiografia de tórax, HBsAg e anti-HCV

Para antimaláricos, também:
- ✓ avaliação oftalmológica

Dose:
- ✓ **Azatioprina**: iniciar com 1 mg/kg/dia, 1-2 vezes/dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia a cada mês até 2,5 mg/kg/dia, VO
- ✓ **Ciclosporina:** iniciar com 2,5 mg/kg/dia, 2 vezes/dia, e aumentar 0,5 a 0,75 mg/kg/dia a cada 2-3 meses, caso não haja resposta, até, no máximo, 4 mg/kg/dia, VO
- ✓ **Cloroquina:** iniciar e manter com 4 mg/kg/dia, até, no máximo, 250 mg/dia, VO
- ✓ **Hidroxicloroquina:** iniciar e manter com 6 mg/kg/dia, até, no máximo, 400 mg/dia, VO
- ✓ **Leflunomida:** utilizar 20 mg/dia ou em dias alternados, VO
- ✓ **Metotrexato**: em adultos iniciar com 10 - 15 mg/semana, e aumentar 5 a 7,5 mg/mês até 25 mg/semana em 3 meses de uso, VO, SC ou IM. Em crianças com mais de 2 anos, iniciar com 5 mg/m^2/semana até dose de 15 mg/m^2/semana, VO, SC ou IM
- ✓ **Naproxeno:** em adultos iniciar com 500-1.000 mg/dia em até 2 vezes/dia, VO. Em crianças com mais de 2 anos, iniciar com 10 mg/kg/dia até 1.000 mg/dia, até 2 vezes/dia, VO
- ✓ **Sulfassalazina**: em adultos iniciar com 500 mg/dia e, após 1 semana, aumentar até 2.000 a 3.000 mg/dia, divididos em 2-3 vezes/dia, VO. Em crianças com mais de 6 anos, iniciar com 10 mg/kg/dia até 30-50 mg/kg/dia (dose máxima de 2.000 mg/dia) divididos em 2 vezes/dia, VO

Exames necessários para monitorização:

Para metotrexato e leflunomida:
- ✓ hemograma, creatinina sérica, ALT e AST. **Periodicidade:** 1 a 3 meses.

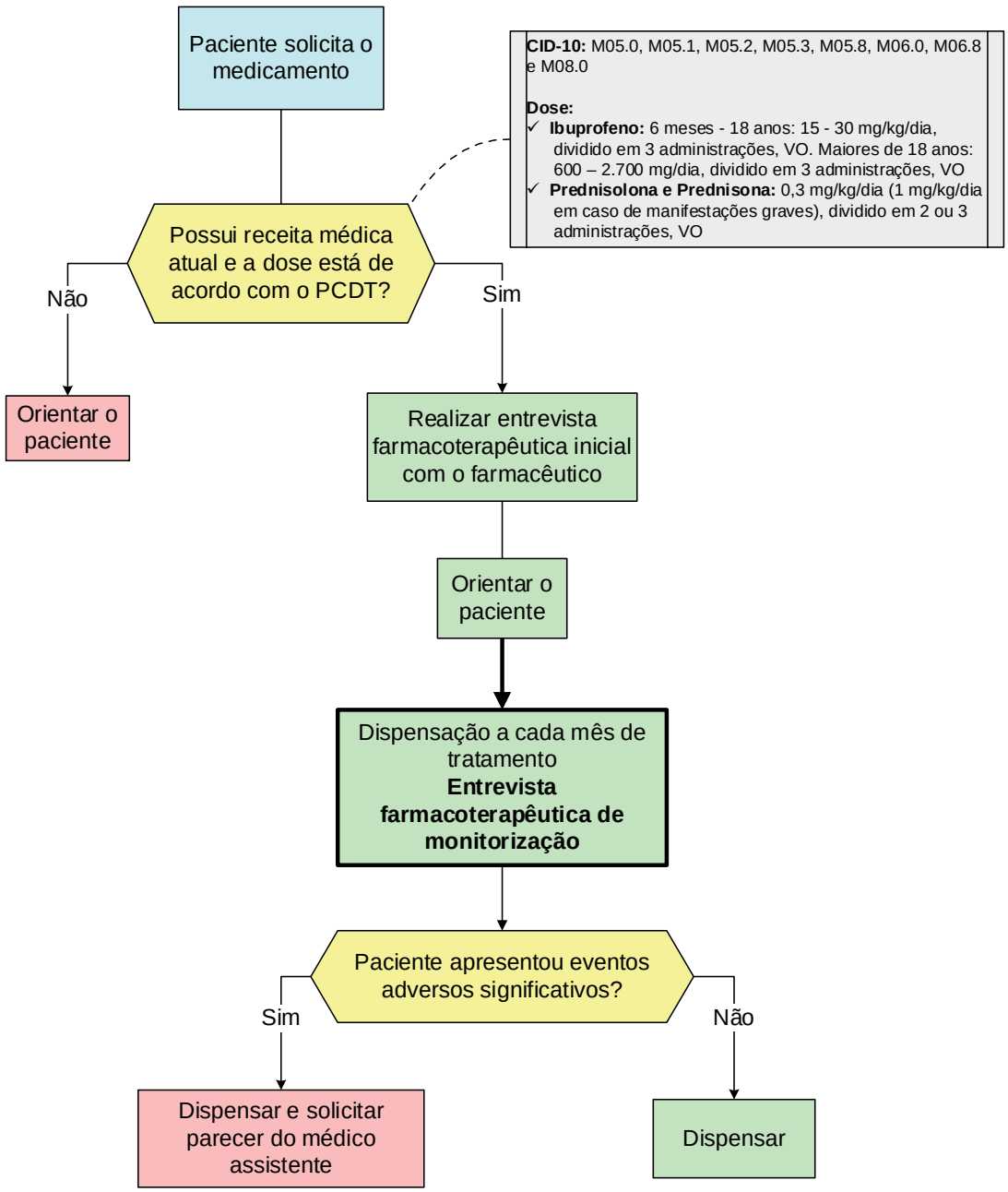
Para cloroquina e hidroxicloroquina:
- ✓ hemograma, ALT e AST. **Periodicidade:** 1 a 3 meses.
- ✓ avaliação oftalmológica. **Periodicidade:** anualmente após 5 anos, ou anual em caso de fatores de risco para maculopatia.

Para azatioprina e sulfassalazina:
- ✓ hemograma, ALT e AST. **Periodicidade:** 1 a 3 meses.

Para ciclosporina:
- ✓ pressão arterial e creatinina sérica. **Periodicidade:** 1 a 3 meses.

Obs.: ICAD deve ser apresentado a cada 3 a 6 meses.

Fluxograma de Dispensação de Ibuprofeno, Prednisolona e Prednisona Artrite reumatoide



Ficha Farmacoterapêutica
Artrite reumatoide

1 Dados do paciente

Nome:_____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente:_____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Há quanto tempo paciente apresenta os sintomas de artrite reumatoide?

_____

2.2 Qual a idade de diagnóstico?

_____

2.3 Tem familiares com a doença? Se sim, qual grau de parentesco?

_____

2.4 Primeira vez que faz tratamento para a artrite reumatoide?
☐ sim
☐ não → Quais os medicamentos já utilizados e por quanto tempo?

_____
_____
_____

2.5 Avaliação diagnóstica:

	Data do exame	Resultado
Fator reumatoide		
Anti-CCP*		
VHS**		
Proteína C reativa		

** Anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos; ** Velocidade de hemossedimentação*

Radiografia de área(s) acometida(s) (descrição do laudo)

Obs. a necessidade de realização dos exames deverá ser verificada conforme os critérios do ACR e ACR/EULAR.

2.6 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.7 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.8 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

2.9 Para os medicamentos que exigem a realização de Teste tuberculínico: resultado reagente?
☐ sim → Realizar tratamento apropriado antes de utilizar os medicamentos para AR
☐ não

2.10 Para os medicamentos que exigem Anti-HCV ou HbsAg: exame positivo?
☐ sim → Contra-indicação absoluta ao tratamento com tais medicamentos
☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

ÍNDICE DE ATIVIDADE DA DOENÇA (ICAD) – DAS 28, SDAI OU CDAI

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
ICAD					

PARA METOTREXATO E LEFLUNOMIDA

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
Creatinina					
AST/TGO					
ALT/TGP					
Teste tuberculínico					
RX de tórax (alterado ou não alterado?)					
HbsAg					
Anti-HCV					
B-HCG (para mulheres em idade fértil)					

PARA SULFASSALAZINA E AZATIOPRINA

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
AST/TGO					
ALT/TGP					
Teste tuberculínico					
RX de tórax (alterado ou não alterado?)					
HbsAg					
Anti-HCV					

PARA CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
AST/TGO					
ALT/TGP					

PARA ADALIMUMABE, CERTOLIZUMABE PEGOL, ETANERCEPTE, INFLIXIMABE, GOLIMUMABE, ABATACEPTE E RITUXIMABE

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
AST/TGO					
ALT/TGP					
Teste tuberculínico					
RX de tórax (alterado ou não alterado?)					
HbsAg					
Anti-HCV					

PARA TOCILIZUMABE

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
AST/TGO					
ALT/TGP					
Colesterol total					
HDL					
LDL					
Triglicerídios					
Teste tuberculínico					
RX de tórax (alterado ou não alterado?)					

PARA CICLOSPORINA

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Creatinina					
Teste tuberculínico					
RX de tórax (alterado ou não alterado?)					
HbsAg					
Anti-HCV					

PARA NAPROXENO

	Inicial				
Data prevista					
Data realizada					
Creatinina					
AST/TGO					
ALT/TGP					

Obs.: periodicidade dos exames a critério médico

3.1 Apresentou valores alterados?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.2 Para ciclosporina: paciente monitorando pressão arterial?
sim → Passar para a pergunta 3.2.1
não→ Aconselhar verificação da pressão arterial periodicamente

> 3.2.1 Pressão arterial apresentou valores alterados?
> sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
> não → Dispensar

3.3 Para cloroquina e hidroxicloroquina: paciente em acompanhamento com oftalmologista?
não → Dispensar e orientar revisão oftalmológica anual
sim → Dispensar

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.4.1

> 3.4.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
> não → Dispensar
> sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.5 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Artrite reumatoide
☐ **Abatacepte** ☐ **Adalimumabe** ☐ **Certolizumabe pegol** ☐ **Etanercepte**
☐ **Golimumabe** ☐ **Infliximabe** ☐ **Rituximabe** ☐ **Tocilizumabe**

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença inflamatória crônica que apresenta vários sinais e sintomas, tais como mal-estar, dor, inchaço das juntas e rigidez pela manhã. Em jovens, antes dos 16 anos, a doença é conhecida como artrite reumatoide juvenil.
- Se não tratada, podem ocorrer complicações como deformações das juntas e incapacidade de movimentar-se.

2 Medicamento

- Este medicamento alivia os sintomas, melhora a qualidade de vida, aumenta a sobrevida pelo controle da doença, previne complicações e inibe a progressão das deformações causadas pela doença.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- **Abatacepte, infliximabe, tocilizumabe e rituximabe:** devem ser aplicados por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional da enfermagem.
- **Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte e golimumabe:** devem ser aplicados por via subcutânea e você mesmo pode realizar o procedimento. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.

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 da aplicação, dores de cabeça, coceiras, náuseas, vômitos, tontura, falta de ar, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Procure atendimento médico imediatamente se ocorrerem sinais ou sintomas como febre, fraqueza, tosse persistente ou perda de peso, pois pode ser sinal de uma doença infecciosa e deve ser controlada rapidamente.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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.

Guia de Orientação ao Paciente
Artrite reumatoide
☐ **Azatioprina** ☐ **Ciclosporina** ☐ **Cloroquina** ☐ **Hidroxicloroquina**
☐ **Ibuprofeno** ☐ **Leflunomida** ☐ **Metotrexato** ☐ **Naproxeno**
☐ **Prednisolona** ☐ **Prednisona** ☐ **Sulfassalazina**

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença inflamatória crônica que apresenta vários sinais e sintomas, tais como mal-estar, dor, inchaço das juntas e rigidez pela manhã. Em jovens, antes dos 16 anos, a doença é conhecida como artrite reumatoide juvenil.
- Se não tratada, podem ocorrer complicações como deformações das juntas e incapacidade de movimentar-se.

2 Medicamento

- Este medicamento alivia os sintomas, melhora a qualidade de vida, aumenta a sobrevida pelo controle da doença, previne complicações e inibe a progressão das deformações causadas pela doença.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- 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 injetável:** este medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Ciclosporina:** controlar a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de *grapefruit* e de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.

5 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, entre outros.

- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Mantenha uma boa higiene bucal e faça revisões periódicas com o dentista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso dos medicamentos.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.
- Evite exposição ao sol durante o uso do metotrexato, pois pode ocasionar reações alérgicas na pele.
- **Metotrexato e leflunomida:** estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- **Cloroquina ou hidroxicloroquina:** estes medicamentos podem causar problemas na visão, então faça acompanhamento com um médico oftalmologista a cada ano.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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

Doença de Crohn

Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014.

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 07/02/2010. Todos os estudos disponíveis - meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos, publicados até 31/01/2010 - foram selecionados e avaliados.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se as expressões "*Crohn Disease*"[*All Fields*] *AND* ("*humans*"[*MeSH Terms*] *AND Randomized Controlled Trial*[*ptyp*]), foram encontrados 513 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se 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.

A busca por revisões sistemáticas do grupo Cochrane com os termos ("*Cochrane Database Syst Rev*"[*Journal*] *OR* ("*cochrane*"[*All Fields*] *AND* "*review*"[*All Fields*]) *OR* "*cochrane review*"[*All Fields*]) *AND crohn*[*All Fields*]" identificou 51 tratamentos. Vinte meta-análises referiam-se às últimas versões de revisões sobre intervenções medicamentosas.

As referências dos estudos localizados pela estratégia inicial foram revisadas em busca de outros estudos relevantes e passíveis de inclusão. Foram ainda utilizados estudos de conhecimento prévio dos consultores, consensos baseados em evidências sobre o tratamento da doença elaborados por sociedades médicas nacionais e internacionais, livros de farmacologia e estudos sobre a epidemiologia da doença no Brasil. Foram excluídos estudos de fase II, estudos com desfechos intermediários e estudos com intervenções não medicamentosas. Em uma situação, na ausência de melhor evidência, foi incluída uma série de casos.

Em 04/07/2014, foi realizada atualização da busca. Na base de dados Medline/Pubmed, com os termos "*Crohn Disease*"[*Mesh*]) *AND* "*Therapeutics*"[*Mesh*] e os filtros revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e meta-análises, estudos em humanos e publicações em Inglês, foram obtidos 130 resultados, tendo 32 deles sido selecionados para análise.

Na base de dados Embase, com os termos "Crohn disease'/exp/mj" AND "therapeutics'/exp/mj", limitando-se a revisões da Cochrane, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, estudos em humanos e publicações em Inglês, foram obtidos 51 resultados. O resultado dessa busca não implicou a seleção de novos estudos.

Na base de dados Cochrane, com os termos "Crohn disease", foram identificadas 10 revisões sistemáticas, todas previamente localizadas via Pubmed. O resultado dessa busca não implicou a seleção de novos estudos.

Além dos critérios de exclusão da busca original, para a realização da busca atual foram excluídos estudos com medicamentos não registrados no Brasil, bem como estudos com resultados inconclusivos ou que geraram evidências insuficientes para resultar em recomendação. A atualização da busca teve como resultado a inclusão de 15 novos estudos.

Consultores: Guilherme Becker Sander, Maria Angélica Pires Ferreira, Carlos Fernando de Magalhães Francesconi, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Heber Dobis Bernarde, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

2 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida, 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 fibroestenosante. 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 (1). Em países desenvolvidos, a prevalência e a incidência situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000 respectivamente. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou 14,8 casos por 100.000 habitantes (2) . A DC tem início 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) (3), apresentado na Tabela 1. Esse índice é mais simples e mantém uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC (IADC), correlação de Pearson = 0,93 (p = 0,001) (4), padrão-ouro para a caracterização dos estágios da doença (5). Pacientes sem sintomas (IHB igual ou inferior a 4) e sem uso de corticosteroide são considerados em remissão sintomática (4). 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 obstrução intestinal. Pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou superior a 8) usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e apresentam ainda um ou mais dos seguinte sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3-4 evacuações ou mais por dia) (4). Pacientes com manifestações graves/fulminantes usualmente têm IHB superior a 8, não alcançaram sucesso 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 (1). 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 (4).

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 = intensa
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

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

3 Diagnóstico

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sua sobreposição 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%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%). 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 (6). Nos exames radiológicos, os achados mais característicos são acometimento do intestino delgado e presença 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 (6). 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 instrumento 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 (1).

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 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 pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos indicados.

7 Casos especiais

7.1 Pacientes pediátricos

Não é aconselhável o uso de ciprofloxacino em crianças e adolescentes devido ao risco de problemas osteoarticulares. Há outras alternativas eficazes. O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo com imunomoduladores, como a azatioprina, em fases mais precoces, evitando-se o emprego prolongado de corticosteroides (7). O crescimento e o desenvolvimento puberal devem ser monitorizados. Caso haja retardo, fatores relacionados a 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 contraindicação ao uso de corticosteroides, pode ser considerada terapia nutricional com dieta polimérica. Crianças com DC apresentam essas complicações com maior frequência do que as com retocolite ulcerativa. Caso haja indicação de terapia anti-TNF, infliximabe está aprovado para a faixa etária entre 6 e 17 anos; adalimumabe não está aprovado para uso pediátrico. O escalonamento terapêutico é o mesmo preconizado para adultos, excetuando-se as particularidades já descritas.

7.2 Gestantes e nutrizes

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

A sulfassalazina interfere no metabolismo normal do ácido fólico, devendo, por isso, ser suplementado no período pré-concepção. É seguro durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação. No último trimestre, seu uso pode aumentar o risco de *kernicterus* (8). Mesalazina é considerada segura durante a gestação em doses de até 3 g/dia, não tendo sido testadas doses maiores (7, 8).

O metronidazol atravessa a placenta. Foi considerado carcinogênico em ratos, não devendo ser usado no primeiro trimestre da gestação. No segundo e terceiro trimestres, deve se restringir a casos em que os benefícios compensem os riscos. Não deve ser utilizado durante a amamentação (8).

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

A azatioprina tem relatos de altas taxas de aborto. Contudo, a experiência em pacientes transplantados ou reumatológicos mostra que o fármaco não está associado a diminuição de fertilidade, prematuridade ou defeitos congênitos. Seu uso em mulheres em idade fértil deve ser acompanhado de métodos anticoncepcionais. O emprego cauteloso na gestação pode ser feito quando os benefícios superarem os riscos. Não se recomenda a associação de alopurinol a azatioprina na gestação por falta de estudos mostrando segurança dessa conduta (7).

O metotrexato é teratogênico, estando formalmente contraindicado na gestação. Mulheres em idade fértil devem adotar anticoncepção segura. Também está contraindicado na amamentação (7).

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 os riscos. Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar (8).

Os infliximabe e adalimumabe não foram avaliados quanto à segurança na gestação. Seu uso, nessa situação, deve ser feito somente se estritamente necessário, na ausência de alternativas mais efetivas. A amamentação está contraindicada concomitantemente ao emprego de agentes anti-TNF (8).

7.3 DC em esôfago, estômago e duodeno

DC apenas no esôfago é rara. Somente 5% dos pacientes com a doença têm acometimento gastroduodenal. Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno, justifica-se o uso de fármacos 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. Assim, o tratamento da doença nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas ileocolônicas da doença (8-10).

8 Centro de referência

Para avaliação médica, tratamento e acompanhamento dos pacientes e administração de infliximabe ou de adalimumabe, recomenda-se um serviço especializado de referência.

9 Tratamento e esquemas de administração

O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores e objetiva indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso (9, 10). No momento, não há evidências para a indicação de ácidos graxos ômega 3 (11) ou probióticos (12). Também não há evidências atuais para a indicação de talidomida (13, 14) ou terapia tuberculostática objetivando o controle da DC (15). Apesar de não existirem estudos controlados, alguns autores indicam ciclosporina devido à gravidade do quadro clínico (16), sendo, portanto, recomendada neste Protocolo. As escassas pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória não têm mostrado resultados conclusivos. Além disso, a toxicidade pelo 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 (1, 9). Devem ser indicados quando houver suspeita de complicação infecciosa, como abscessos, e para o tratamento de fístulas.

Os pacientes tabagistas com DC devem receber orientação para parar de fumar (17). Além disso, existem dados na literatura sugerindo que esses pacientes devem evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides, que podem agravar as manifestações da doença (18). Pacientes com DC têm risco aumentado, embora ainda não estimado, de câncer de cólon, e os em uso de imunossupressores têm risco aumentado de linfoma não Hodgkin (19). Há evidências indiretas de que rastreamento de câncer de cólon com colonoscopia possa reduzir a mortalidade por câncer de cólon nesse grupo pacientes (20).

O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações (9). 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 (1).

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 (21-23). Sulfassalazina foi eficaz no tratamento da doença colônica, mas não foi melhor do que placebo no tratamento de doença restrita ao intestino delgado e, de maneira geral, foi menos eficaz do que 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) (1). 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 nessa região, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo (24). Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, os intolerantes ou os com contraindicação ao uso dos fármacos 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 (4 g/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 a cessação da perda de peso (1, 10, 21). Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90% (1). Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticosteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7-28 dias), a dose é reduzida lentamente para evitar recaídas e proporcionar retorno gradual da função da glândula adrenal. A dose de corticosteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal (9). Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até suspender o tratamento (1).

Azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia, em 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 (25). Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção (26-28). A falta de resposta clínica inicial à azatioprina pode se dever à variabilidade individual no metabolismo do fármaco por diferenças na atividade da enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT). A atividade aumentada da TPMT leva a baixa formação de 6-tioguanina e a aumento dos níveis de 6-metilmercaptopurina, com consequentes redução da eficácia e maior risco de hepatotoxicidade. Em estudos clínicos com doentes de DC, a adição de alopurinol, um inibidor da xantina oxidase capaz de desviar o metabolismo da azatioprina

para a produção de 6-tioguanina, levou a significativa diminuição da atividade da doença, possibilitando a redução da dose de corticosteroide, sem aumento de toxicidade hepática. Dessa forma, em pacientes que não respondem a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas (2-2,5 mg/kg/dia), recomenda-se considerar a associação de alopurinol, na dose de 100 mg/dia, com concomitante redução de 50% na dose de azatioprina. Uma vez que o metabólito ativo 6-tioguanina é também responsável por toxicidade medular, a adição de alopurinol está contraindicada em indivíduos com leucopenia prévia; pacientes em uso da associação devem ser monitorizados laboratorialmente em relação às contagens de leucócitos, semanalmente no primeiro mês e quinzenalmente no segundo mês. Ocorrendo leucopenia, recomenda-se redução da dose de azatioprina (50% da dose atual) ou mesmo suspensão, de acordo com a gravidade do caso. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses (29-32).

Em alguns casos, não é possível diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas, sendo considerados pacientes esteroidedependentes. Para eles, o metotrexato parenteral (25 mg/semana, por via intramuscular) mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide (33, 34). Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes esteroidedependentes, deve-se acrescentar ao tratamento azatioprina, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas, recomenda-se a associação de azatioprina com alopurinol. Ocorrendo falha ou intolerância, deve-se substituir a associação por metotrexato.

Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa, após 6 semanas, a corticosteroides, azatioprina e metotrexato, ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroides e imussupressores, pode ser considerada a terapia de indução com 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). Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses, definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB (4); poderá ser continuada (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas ou 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas) 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. Os riscos devem ser ponderados em relação a seus benefícios, sendo o tratamento 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 (35). Não há comparação direta entre infliximabe e adalimumabe, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro (35).

Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado, considerando as condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50%-80% dos pacientes com DC necessitarão 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 (35). O limiar para indicação cirúrgica é mais baixo em pacientes com doença ileocolônica localizada, sendo que alguns advogam cirurgia antes da terapia anti-TNF em tais casos (11).

Tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante

Pacientes nessa situação serão tratados preferencialmente em hospitais terciários. Devem receber reidratação, transfusões e suporte nutricional, se clinicamente indicado. Os casos com infecções ou abscessos devem ser submetidos a antibioticoterapia com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado considerando as condições assistenciais do local de atendimento. A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução.

Inicia-se o tratamento 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, passando, então, os pacientes a ser tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral; considerar adicionar alopurinol na ausência de resposta clínica após 10 semanas, conforme descrito no item anterior) ou metotrexato (25 mg, por via intramuscular, 1 vez/semana), especialmente para os 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 para essa situação(1), não sendo, portanto, recomendado neste Protocolo. Também não há estudos controlados sobre o uso de ciclosporina para pacientes

com DC (16), entretanto alguns autores recomendam esse fármaco por via intravenosa (2-4 mg/kg/dia) numa tentativa de evitar ou retardar a necessidade de um procedimento cirúrgico urgente (1, 36).

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

Tratamento de manutenção da DC em remissão após tratamento de indução

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 um ano sem tratamento de manutenção. Para prevenção de recorrências, pode-se iniciar com azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia). Não há benefício da manutenção de sulfassalazina ou de mesalazina como profilaxia de reagudizações após remissão clínica (37-39). Corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção. Para os pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter esse fármaco (40). Azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou metotrexato (15 mg/semana, por via intramuscular) em monoterapia podem ser considerados para a manutenção de pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF. Em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e re-agudizações com uso de azatioprina ou metotrexato, recomenda-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. (10, 41)

Ensaio clínico mostrou maior eficácia na manutenção de remissão clínica com tratamento combinado (infliximabe + azatioprina) do que com cada um em monoterapia. Por outro lado, possível somação de efeitos adversos, incluindo infecções e risco de neoplasias, deve ser considerada ao se indicar a associação de azatioprina com anti-TNF. Não há comprovação de benefício com a associação de metotrexato à terapia anti-TNF, não sendo tal estratégia recomendada (9, 10, 42, 43).

Tratamento da DC em remissão após tratamento cirúrgico

Recomenda-se revisão endoscópica em seis 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. A terapia anti-TNF não foi adequadamente estudada nesse contexto (44).

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 (20 mg/kg/dia divididos em 3 administrações diárias), com ou sem ciprofloxacino (500 mg a cada 12 horas). O uso de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral) não foi formalmente avaliado em estudos controlados, mas uma série de estudos não controlados indicou eficácia a longo prazo (1), podendo ser utilizada. Terapia anti-TNF mostrou benefício na cicatrização de fístulas (45). 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 houver resposta a metronidazol/ciprofloxacino e a azatioprina nas fístulas perianais complexas, retovaginais ou retoabdominais (4). Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF em fístulas perianais simples (7), as quais usualmente respondem a tratamento cirúrgico local, que deve ser realizado quando a doença inflamatória intraluminal estiver controlada (46).

9.1 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 mg
- Ciclosporina: ampola de 50 mg/mL
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg
- Adalimumabe: seringas pré-preenchidas com 40 mg
- Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg

9.2 Tempo de tratamento

No tratamento da fase aguda, usualmente durante 2-4 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 pelo tempo necessário, de acordo com a evolução e a resposta clínica. Discute-se o aumento de risco de linfoma 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 (9, 47). Não está estabelecida a duração máxima para o tratamento com metotrexato, devendo o tempo ser decido com base na evolução clínica de cada paciente.

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). Em pacientes com fístulas, deve-se suspender o anti-TNF se não houver resposta após 3 doses (10). Em pacientes em uso de anti-TNF para manutenção, a terapia deve ser utilizada até a falha ou por no máximo 12 meses consecutivos. A terapia anti-TNF pode ser mantida 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 tratamento de até 12 meses (10).

9.3 Benefícios esperados

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

Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. Espera-se que os fármacos 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 desse 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 um objetivo primário de tratamento. Por tal 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 fármaco estiver sendo iniciado, reiniciado ou tendo sua dose alterada.

Antes do início da administração de sulfassalazina e mesalazina, devem-se realizar hemograma, exame qualitativo de urina (EQU) e dosagem de creatinina sérica. Pacientes com doença renal preexistente ou em uso de outros fármacos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada durante o tratamento. Hemograma, EQU e dosagem de creatinina sérica devem ser repetidos a cada 4 meses (9).

Pacientes que estiverem recebendo metronidazol não devem consumir álcool até 3 dias após a interrupção do fármaco (8). A terapia prolongada pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica, que, se presente, indica a suspensão imediata do fármaco. Deve-se realizar exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia.

Para pacientes que utilizarem 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 (8, 10).

Durante o período de 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. O tratamento deve ser

interrompido caso o paciente apresente quadro clínico de pancreatite aguda. Pelo risco de câncer de pele do tipo não melanótico, recomenda-se avaliação anual com dermatologista (8, 10).

Durante o período de uso de metotrexato, recomendam-se realização de hemograma, contagem de plaquetas mensalmente e dosagem dos níveis séricos de ALT, AST, fosfatase alcalina e creatinina sérica 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 (8).

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 devem estar disponíveis. É recomendado que antes do tratamento a pressão arterial seja aferida, e os níveis de creatinina sérica, ureia, sódio, potássio, magnésio, perfil lipídico e ácido úrico sejam avaliados. A ciclosporina está contraindicada para pacientes com hipertensão não controlada e para os com insuficiência renal grave. Durante o tratamento, as medidas devem ser repetidas pelo menos 2 vezes por semana. Níveis plasmáticos de ciclosporina (alvo 100-200 ng/ml) também são úteis para ajuste de doses (8).

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

Adalimumabe pode ser administrado por via subcutânea. Antes do tratamento, recomenda-se a utilização de radiografia de tórax e prova de Mantoux, que deverá ser negativa ou com área de enduração inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (superior a 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia dessa doença. 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. Esses pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.

11 Acompanhamento pós-tratamento

O tratamento não tem duração predeterminada. 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

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

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso e acompanhamento no pós-tratamento.

13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos 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 GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol. 2009;104(2):465-83; quiz 4, 84.
2. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. Arq Gastroenterol. 2009;46(1):20-5.
3. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet. 1980;1(8167):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. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(4):357-63.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, 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):512-30.
6. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006;55 Suppl 1:i1-15.
7. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut. 2006;55 Suppl 1:i36-58.
8. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. 18th ed. Hudson (Cleveland): Lexi-Comp; 2009.
9. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut. 2006;55 Suppl 1:i16-35.
10. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. 2010;4(1):28-62.
11. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):Cd006320.
12. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. Intern Med J. 2009;39(2):103-9.
13. Akobeng AK, Stokkers PC. Thalidomide and thalidomide analogues for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):Cd007351.
14. Srinivasan R, Akobeng AK. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(2):Cd007350.
15. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):Cd000299.
16. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):Cd000297.
17. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. Int J Colorectal Dis. 2008;23(12):1213-21.
18. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(10):963-70.
19. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. 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):874-81.
20. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):Cd000279.
21. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Becktel JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology. 1979;77(4 Pt 2):847-69.
22. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology. 1984;86(2):249-66.
23. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):590-9; quiz 600.

24. Hanauer SB, Strömberg U. 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):379-88.
25. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):Cd000545.
26. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):Cd000067.
27. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RC. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(1):23-34; quiz 5.
28. de Souza A, Nalini A, Kovoor JM, Yeshraj G, Siddalingaiah HS, Thennarasu K. Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study using serial magnetization transfer imaging. Epilepsia. 2011;52(10):1918-27.
29. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes tioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(5):441-6.
30. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Cao D, Hanauer SB. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5(2):209-14.
31. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2011;17(37):4166-73.
32. Ansari A, Patel N, Sanderson J, O'Donohue J, Duley JA, Florin TH. Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(6):640-7.
33. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005(1):Cd003459.
34. McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane database of systematic reviews. 2012;12:CD003459.
35. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(12):829-38.
36. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. Am J Gastroenterol. 1998;93(3):442-8.
37. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005(1):Cd003715.
38. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):617-29.
39. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106(4):630-42.
40. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):Cd006884.
41. Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Adalimumab for Crohn's disease after infliximab treatment failure: a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25(8):885-91.
42. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010;362(15):1383-95.
43. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. Gastroenterology. 2014;146(3):681-8.e1.
44. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):Cd006873.
45. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004;350(9):876-85.
46. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's

disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(9):1145-51.

47. French H, Mark Dalzell A, Srinivasan R, El-Matary W. Relapse rate following azathioprine withdrawal in maintaining remission for Crohn's disease: a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2011;56(7):1929-36.

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

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, infliximabe, adalimumabe e metilprednisolona**, 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 os seguintes benefícios:

- 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:

- sulfassalazina e mesalazina: risco na gravidez é improvável; estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos;
- azatioprina e metilprednisolona: há evidências de riscos ao feto com o uso, 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, náusea, 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 aumento da destruição 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 regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);
- **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, náusea, 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, náusea, 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; 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 regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náusea, 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 do infliximabe:** náusea, 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 dos níveis das aminotransferase/ transaminases hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO), 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, nos rins e 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 (náusea, 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;
- **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;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) sulfassalazina
( ) mesalazina
( ) azatioprina
( ) metotrexato
( ) infliximabe
( ) adalimumabe
( ) metilprednisolona

<table>
<tr><td colspan="3">Local: Data:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do paciente:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documento de identificação do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura do paciente ou do responsável legal</td></tr>
<tr><td>Médico responsável:</td><td>CRM:</td><td>UF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura e carimbo do médico
Data:_____</td></tr>
</table>

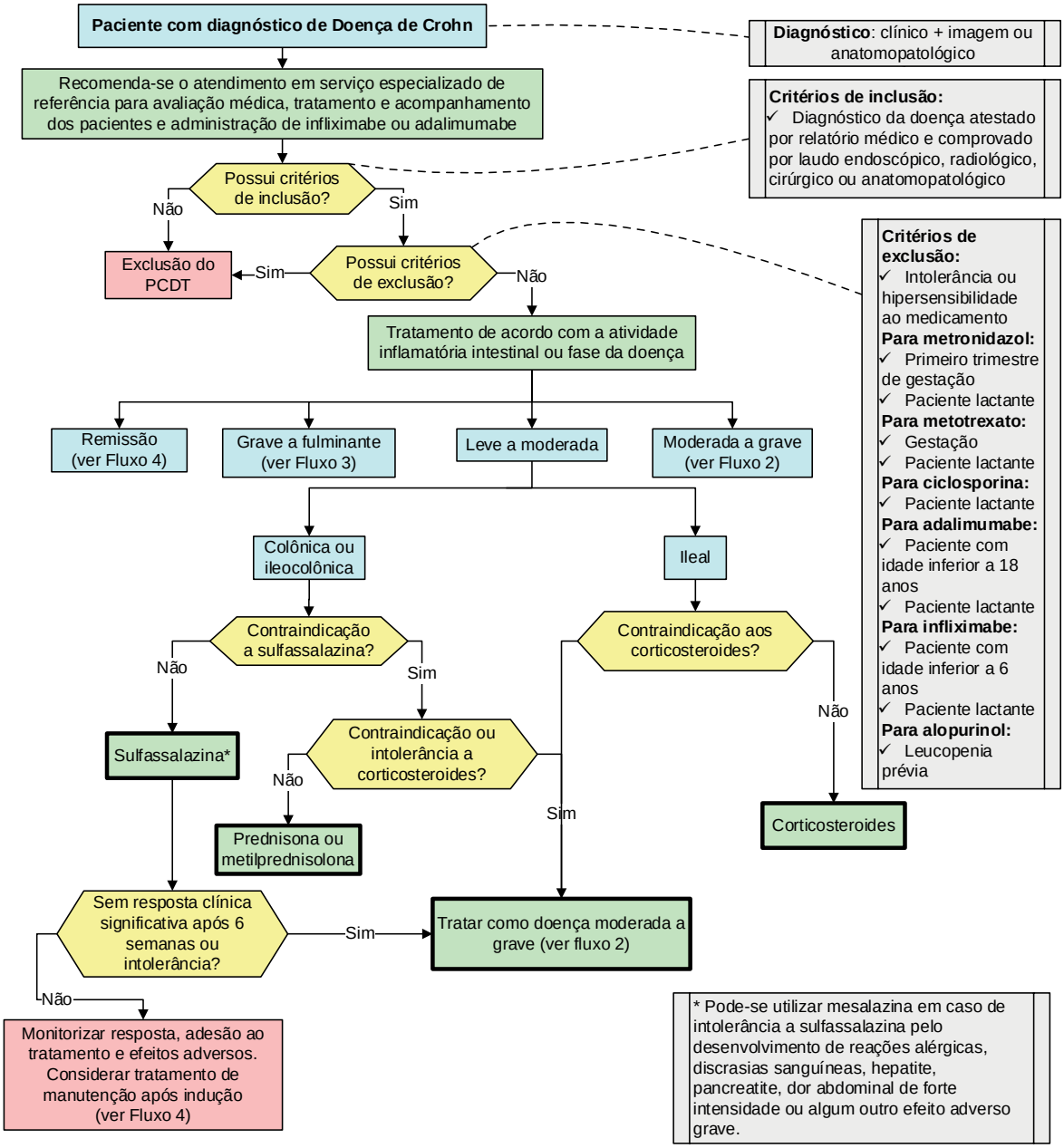
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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

Nota 2: O seguinte medicamento integra o procedimento hospitalar da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.01.001-6 Metilprednisolona 500 mg injentavel (por ampola).

Nota 3: O seguinte medicamento integra o procedimento hospitalar da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola).

Fluxograma de Tratamento
Doença de Crohn - Fluxo 1



Casos especiais:

Para pacientes pediátricos (menores de 18 anos):

- ✓ Não é aconselhável o uso de ciprofloxacino devido ao risco de problemas osteoarticulares
- ✓ O tratamento em crianças tende a ser mais agressivo com imunomoduladores, como a azatioprina, em fases mais precoces, evitando-se o emprego prolongado de corticosteroides
- ✓ No caso de doença em atividade leve e contraindicação ao uso de corticosteroides, pode ser considerada terapia nutricional com dieta polimérica

Doença de Crohn em esôfago, estômago e duodeno:

- ✓ Seguir as recomendações de tratamento das formas ileocolônica da Doença de Crohn

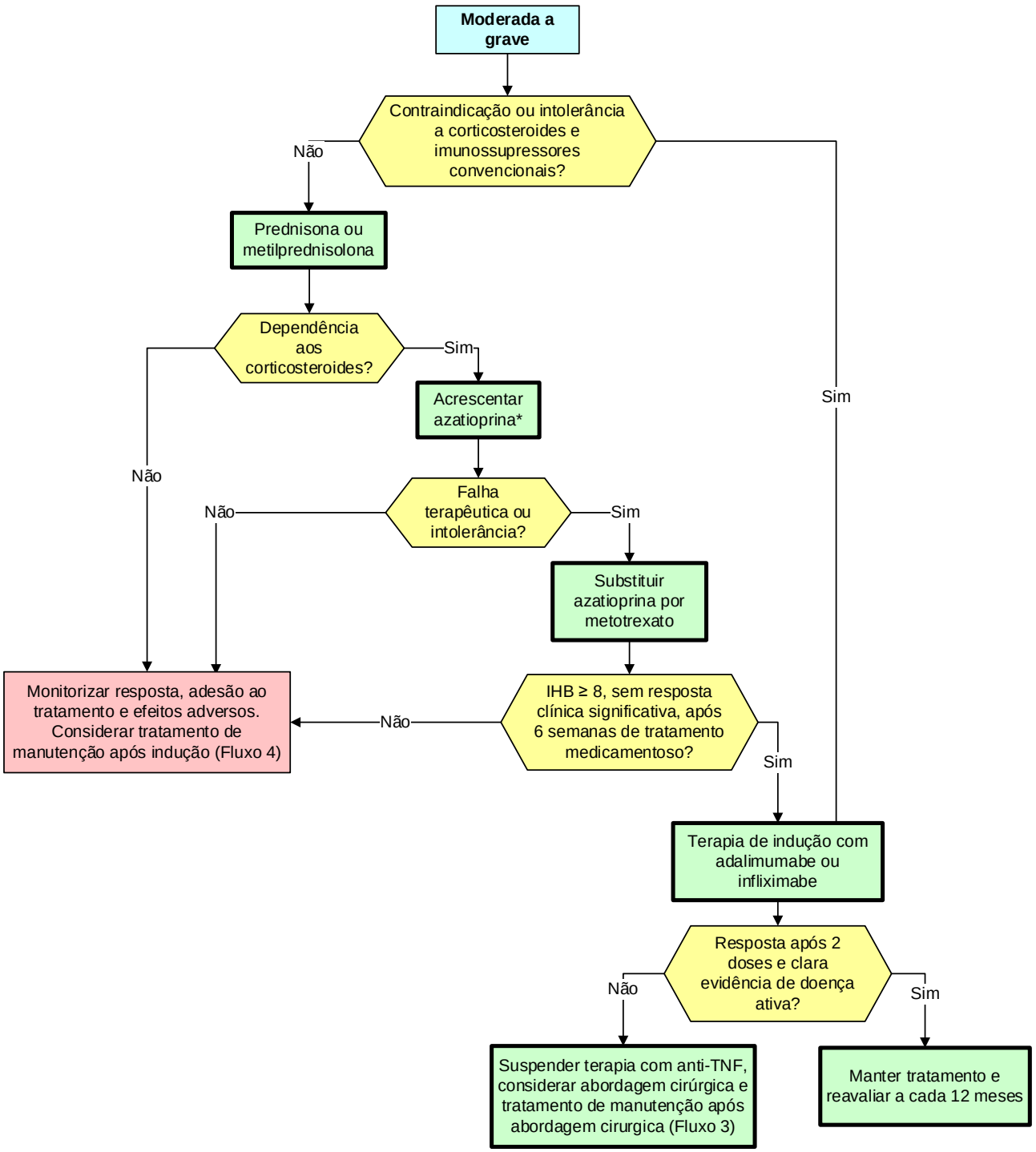
Doença de Crohn complicada por infecções ou abscessos:

- ✓ Utilizar antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado, considerando as condições assistenciais do local de atendimento

Doença de Crohn com necessidade cirúrgica:

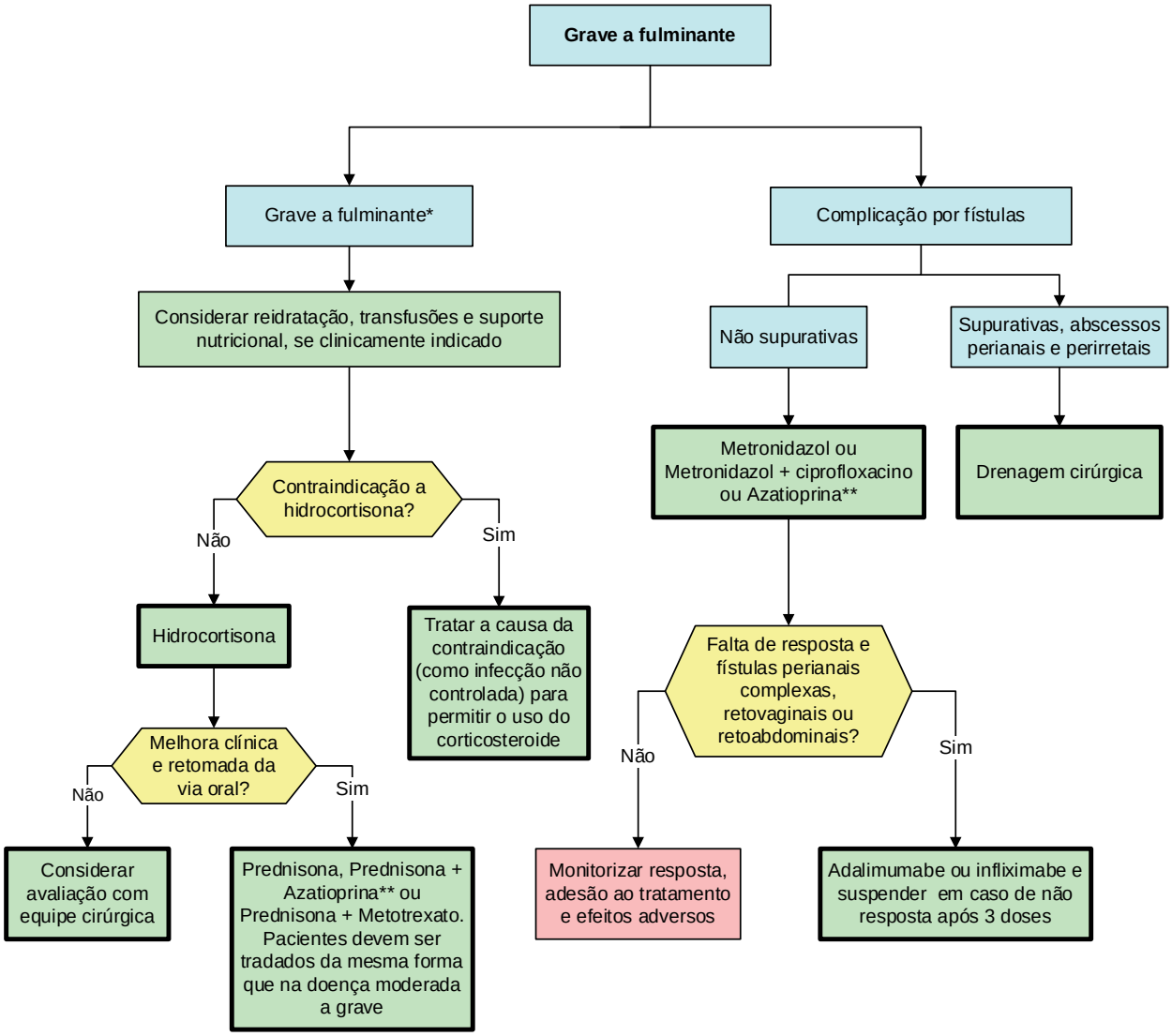
- ✓ Considerar a abordagem cirúrgica em casos de obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso

Fluxograma de Tratamento
Doença de Crohn - Fluxo 2



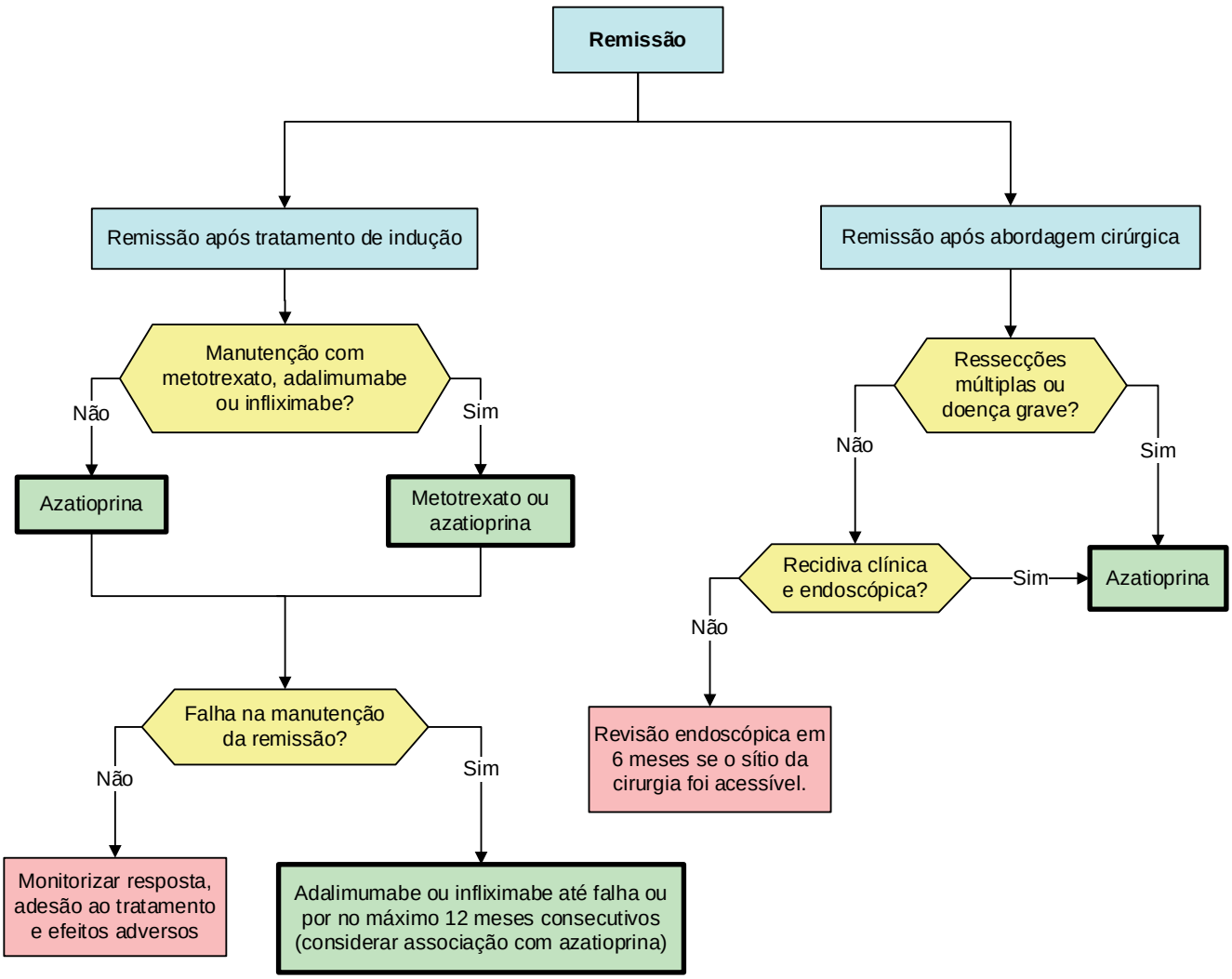
* Em caso de não resposta a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas (2 - 2,5 mg/kg/dia), recomenda-se associar alopurinol com redução de 50% na dose de azatioprina.

Fluxograma de Tratamento
Doença de Crohn - Fluxo 3

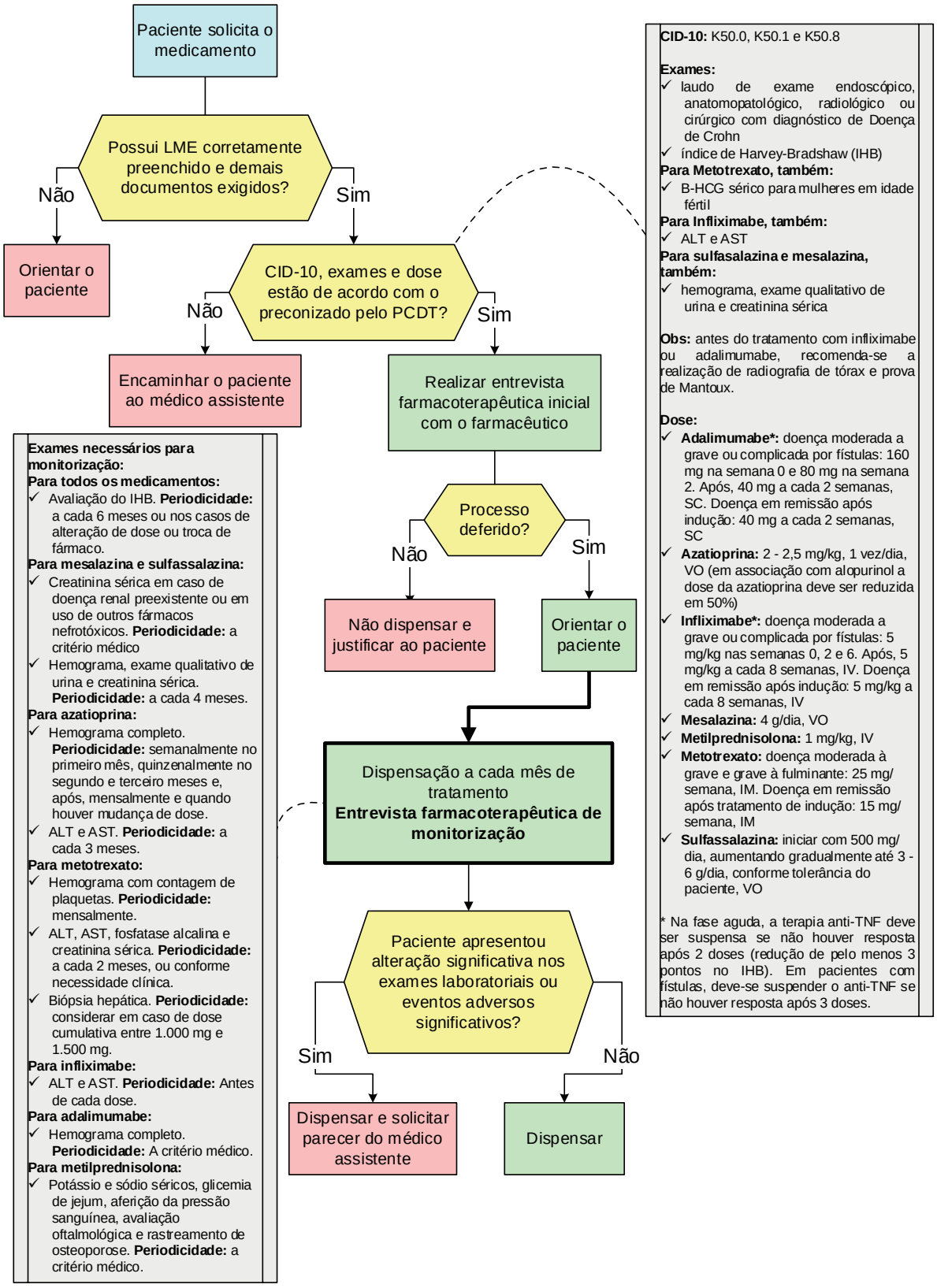


*Considerar cilclosporina intravenosa para evitar ou retardar a necessidade de um procedimento cirúrgico urgente.
Obter consultoria cirúrgica em caso de quadros clínicos sugestivos de suboclusão crônica associado à desnutrição significativa.
** Em caso de não resposta a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas (2 - 2,5 mg/kg/dia), recomenda-se associar alopurinol com redução de 50% na dose de azatioprina.

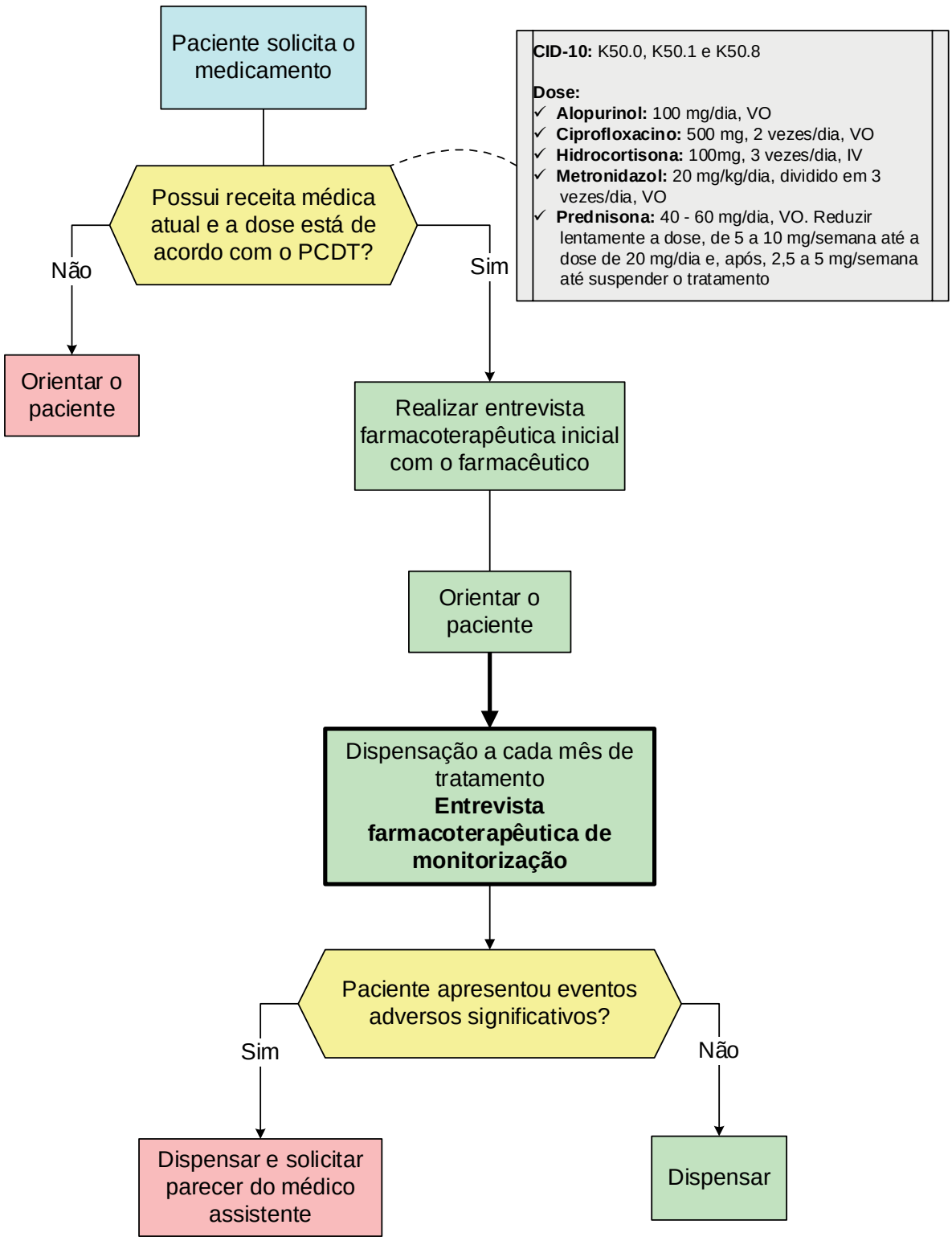
Fluxograma de Tratamento
Doença de Crohn - Fluxo 4



Fluxograma de Dispensação de Adalimumabe, Azatioprina, Infliximabe, Mesalazina, Metilprednisolona, Metotrexato e Sulfassalazina Doença de Crohn



Fluxograma de Dispensação de Alopurinol, Ciprofloxacino, Hidrocortisona, Metronidazol e Prednisona
Doença de Crohn



Ficha Farmacoterapêutica
Doença de Crohn

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.2 Paciente é fumante?
☐ não
☐ sim → Encaminhar ao Programa de Cessação de Tabagismo

2.3 Mulher 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 → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____

2.7 Para os medicamentos que exigem a realização de Teste tuberculínico (adalimumabe ou infliximabe): resultado reagente?
☐ sim → Realizar tratamento apropriado antes de utilizar os medicamentos para doença de Crohn
☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)

	inicial	6° mês	12° mês	18° mês	24° mês
Data prevista					
Data					
Escore					

Exames laboratoriais*

Exames	Inicial						
Data prevista							
Data							
Plaquetas							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
ALT							
AST							
Fosfatase alcalina							
Creatinina							
Sódio							
Potássio							
Magnésio							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídeos							
Ácido úrico							
Uréia							
Ciclosporina sérica							
EQU**							
Rx de tórax							
Teste tuberculínico							

* os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento
** Exame qualitativo de urina

3.1 Houve alterações significativas dos valores 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 (utilizar Carta-Modelo - Anexo III).

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.2.1

3.2.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV.
Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Doença de Crohn
☐ **Adalimumabe** ☐ **Infliximabe**

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente o intestino, podendo se manifestar em qualquer parte do trato grastrointestinal (da boca ao ânus). Os principais sintomas são dores abdominais, diarreia, perda de peso e febre.
- Pode progredir continuamente com aumento das lesões ou pode ser não progressiva, com regeneração das regiões afetadas.

2 Medicamento

- Este medicamento não cura a doença, mas alivia os sintomas e melhora a qualidade de vida.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- **Adalimumabe**: deve ser aplicado por via subcutânea e você mesmo pode realizar o procedimento. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Infliximabe**: deve ser aplicado por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional da 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 da aplicação, dores de cabeça, coceiras, náuseas, vômitos, tontura, falta de ar, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Procure atendimento médico imediatamente se ocorrerem sinais ou sintomas como febre, fraqueza, tosse persistente ou perda de peso, pois pode ser sinal de uma doença infecciosa e deve ser controlada rapidamente.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 Uso de outros medicamentos

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

7 Realização dos exames de laboratório

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

8 Outras informações importantes

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

9 Renovação da continuidade do tratamento

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

10 Em caso de dúvidas

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

11 Outras informações

_____

_____

_____

_____

_____

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.

Guia de Orientação ao Paciente
Doença de Crohn
☐ Alopurinol ☐ Azatioprina ☐ Ciprofloxacino ☐ Hidrocortisona
☐ Metotrexato ☐ Metronidazol ☐ Mesalazina ☐ Prednisona
☐ Sulfassalazina

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente o intestino, podendo se manifestar em qualquer parte do trato grastrointestinal (da boca ao ânus). Os principais sintomas são dores abdominais, diarreia, perda de peso e febre.
- Pode progredir continuamente com aumento das lesões ou pode ser não progressiva, com regeneração das regiões afetadas.

2 Medicamento

- Este medicamento não cura a doença, mas alivia os sintomas e melhora a qualidade de vida.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome os comprimidos, sem mastigar, com ajuda de um líquido, de preferência junto ou após as refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Metotrexato injetável:** este medicamento deverá ser administrado por injeção intramuscular. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Hidrocortisona**: deve ser aplicado por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional da enfermagem.

5 Reações desagradáveis

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

6 Uso de outros medicamentos

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

7 Realização dos exames de laboratório

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

8 Outras informações importantes

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Mantenha uma boa higiene bucal e faça revisões periódicas com o dentista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso dos medicamentos.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.
- Evite exposição ao sol durante o uso do metotrexato, pois pode ocasionar reações alérgicas na pele.
- **Metotrexato:** é totalmente contraindicado na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esse medicamento, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.

9 Renovação da continuidade do tratamento

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

10 Em caso de dúvidas

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

11 Outras informações

_____

_____

_____

_____

_____

Se, por algum motivo, não usar o medicamento,
devolva-o à farmácia do SUS.

Doença de Gaucher

Portaria SAS/MS nº 1.266, de 14 de novembro de 2014.

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foram utilizadas as bases de dados Medline/Pubmed, Embase e livros-texto de Medicina, limitados aos idiomas inglês, português e espanhol e ao período de publicação (até 06/08/2010). Artigos relevantes sobre o tema, publicados entre agosto/2010 e setembro/2011, também foram utilizados. Dados não publicados foram obtidos por meio da revisão de relatórios submetidos pelos fabricantes às agências reguladoras de medicamentos.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos "*Gaucher disease*"[*Mesh*] *AND* "*Therapeutics"*[*Mesh*] restringindo-se para artigos em humanos, com os filtros "*Clinical Trial*", "*Meta-Analysis*", "*Practice Guideline", "Randomized Controlled Trial", "Review", "Guideline"* e *"Controlled Clinical Trial*", foram obtidos 105 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos '*Gaucher disease'/exp AND* '*Therapy'/exp*, 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 localizados 51 artigos, sendo 3 repetidos. Dos 49 artigos identificados no Embase, 42 eram diferentes dos do Medline/Pubmed.

O livro *UpToDate*, disponível no *site* www.uptodateonline.com, versão 18.2, foi consultado no dia 06/08/2010. Foram utilizados os capítulos referentes às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da doença de Gaucher.

Em 14/09/2014, foi feita atualização da busca a partir de 06/08/2010, data da revisão bibliográfica da versão anterior do presente Protocolo, nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase, utilizando as mesmas estratégias já descritas.

Na base de dados Medline/Pubmed, a busca resultou em 39 artigos; todos foram avaliados e 10 foram incluídos no presente Protocolo, uma vez que se tratavam de ensaios clínicos sobre medicamentos já aprovados pela ANVISA.

Na base de dados Embase, 18 artigos foram identificados; desses, 15 eram diferentes dos do Medline/Pubmed e não foram incluídos porque não se tratavam de ensaios clínicos sobre os medicamentos aprovados.

O *UpToDate*, disponível no *site* www.uptodateonline.com, foi consultado no dia 10/09/2014. Foram utilizados os capítulos referentes às manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da doença de Gaucher.

Este Protocolo aborda, além do diagnóstico, duas condutas terapêuticas da doença de Gaucher: a terapia de reposição enzimática (ou terapia de substituição enzimática) com imiglucerase, alfavelaglicerase ou alfataliglicerase, e a terapia de inibição de síntese de substrato (ou terapia de redução de substrato) com miglustate, todos medicamentos já aprovados pela ANVISA.

2 Introdução

A doença de Gaucher (DG) é a mais comum das glicoesfingolipidoses e a primeira a ter tratamento específico com terapia de reposição enzimática (TRE). É uma doença autossômica recessiva, causada pela atividade deficiente da enzima beta-glicocerebrosidase, que compromete o metabolismo lipídico, resultando em acúmulo de glicocerebrosídio nos macrófagos (1-9); a beta-glicocerebrosidase é codificada pelo gene *GBA1*, localizado no cromossomo 1p21. As principais manifestações clínicas da DG decorrem do acometimento hematológico (anemia, plaquetopenia), visceral (hepatomegalia, esplenomegalia) e esquelético (dor óssea,

Consultores: Ida Vanessa Doederlein Schwartz , Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ivan Ricardo Zimmermann, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

osteopenia), além do acometimento neurológico presente em algumas formas da doença. Segundo dados do Ministério da Saúde, há 670 pacientes com DG em tratamento no Brasil, sendo que aproximadamente 96% fazem uso de TRE e 4% de inibição de síntese de substrato (ISS).

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

Três formas clínicas da DG são reconhecidas:

- Tipo 1 (não neuronopática ou forma crônica não neuronopática do adulto) é a forma mais frequente da DG. Os pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar graus variados de hepatoesplenomegalia, manifestações hematológicas e acometimento ósseo. A sobrevida dos pacientes pode ser semelhante à da população normal (6).
- Tipo 2 (neuronopática aguda ou forma infantil neuronopática) é associado com hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas graves e morte, ocorrendo usualmente nos dois primeiros anos de vida. Não há evidência de eficácia do tratamento específico (TRE ou ISS) nesta forma da doença (2-5).
- Tipo 3 (neuronopática subaguda ou forma juvenil neuronopática) apresenta manifestações clínicas (hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia e acometimento ósseo), que se iniciam geralmente na infância e costumam ser mais graves do que as apresentadas pelos pacientes com o tipo 1, além de estarem associadas a disfunção neurológica lentamente progressiva. O óbito ocorre comumente entre a segunda e a quarta décadas de vida (1-5,7-9).

Uma correta aferição do tamanho do fígado e do baço é fundamental tanto para o diagnóstico quanto para a monitorização do tratamento dos pacientes com DG. Em relação ao tamanho hepático, o fato de o fígado ser palpável não implica, necessariamente, presença de hepatomegalia. O diagnóstico de hepatomegalia pode ser feito por meio de exame físico (uso das técnicas de palpação e percussão associadas à fita métrica) ou de exame de imagem de abdômen (neste último caso, idealmente por meio da aferição do volume hepático por ressonância magnética de abdômen); não existe, contudo, consenso na literatura sobre o tamanho normal do fígado, o qual é dependente, entre outros, da idade do paciente e do eixo ou local do órgão utilizado para aferição. Para fins deste Protocolo, e considerando, também, que ressonância magnética de abdômen pode não se encontrar disponível em todos os centros de tratamento, serão os seguintes os critérios indicativos de hepatomegalia:

1) tamanho do eixo longitudinal do fígado, medido por meio de exame físico ou exame de imagem de abdômen (ultrassonografia ou ressonância magnética), tomando como base a linha hemiclavicular direita e de acordo com a idade do paciente: 0-2 meses, acima de 5 cm; 3-12 meses, acima de 6 cm; 1-2anos, acima de 6,5 cm; 3 anos, acima de 7 cm; 4 anos, acima de 7,5 cm; 5 anos, acima de 8 cm; 6-12 anos, acima de 9 cm; maior de 12 anos, acima de 13 cm; ou

2) volume hepático determinado por ressonância magnética acima de 3,5% do peso corporal para indivíduos até 12 anos, acima de 2,2% para indivíduos entre 13-17 anos e acima de 2,6% para indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos; ou

3) presença de hepatomegalia atestada por laudo do radiologista que realizou o exame de imagem do abdômen.

Em relação ao tamanho esplênico, um baço palpável ao exame físico é na grande maioria das vezes indicativo de esplenomegalia, sendo este o critério utilizado por este Protocolo para confirmar a presença dessa alteração.

A gravidade da DG é variável, mesmo considerando-se a mesma forma clínica. Vários escores foram desenvolvidos para determinar a gravidade dos pacientes, mas nenhum foi validado para a população brasileira (10-15). Embora a definição da gravidade da hepatomegalia e esplenomegalia associada à doença seja classicamente baseada na determinação do volume do fígado e baço por ressonância magnética de abdômen, como tal exame não se encontra disponível em todos os centros brasileiros de tratamento, este Protocolo define hepatomegalia e esplenomegalia graves de acordo com o critério utilizado por Zimran *et al.* (10,11) em seu escore. O escore de Zimran para classificação da gravidade da DG é o mais antigo e ainda o mais utilizado, pois é de fácil determinação e não depende da realização de exames muito especializados. Seu cálculo leva em consideração a presença de citopenias; hepatoesplenomegalia; esplenectomia; acometimento dos sistemas nervoso central, esquelético (determinado por achados clínicos, radiológicos ou cintilográficos) e de outros órgãos; além do funcionamento hepático determinado por achados clínicos e provas de função hepática.

Por outro lado, os escores de Di Rocco *et al*. (12) e Weinreb *et al*. (13) dependem da realização de ressonância magnética de osso. Em relação às crianças, existe um escore específico(14) e que, adicionalmente, leva em consideração a variável crescimento. O escore de Davies *et al*. (15) é utilizado para aferir a gravidade das manifestações neurológicas dos pacientes com DG tipo 3.

Na ausência de escores validados para o Brasil, será considerado doente de DG grave, para fins deste Protocolo, o paciente que apresentar pelo menos uma das manifestações clínicas ou laboratoriais a seguir relacionadas – desde que secundárias à DG – e que são reversíveis ou passíveis de melhora com o tratamento:

a) sintomas gerais incapacitantes – dores ósseas não decorrentes de lesão óssea irreversível (exemplos de lesões ósseas irreversíveis: osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços, ou caquexia;

b) hepatomegalia maciça – extensão do fígado até a fossa ilíaca, podendo ocupar todo o abdômen. Também segundo Zimran *et al*. (10,11), o fígado, na hepatomegalia leve, não ultrapassa a linha umbilical e, na hepatomegalia moderada, é palpável entre a linha umbilical e a pelve. Tais critérios serão utilizados porque são simples e podem ser determinados por exame físico ou ultrassonografia abdominal; não consistem em medidas de volume; e podem ser utilizados em todas as faixas etárias;

c) esplenomegalia maciça – extensão do baço até a fossa ilíaca, podendo ocupar todo o abdômen. Também segundo Zimran *et al*. (10,11) o baço, na esplenomegalia leve, não ultrapassa a linha umbilical e, na esplenomegalia moderada, é palpável entre a linha umbilical e a pelve e não atinge o lado direito do abdômen. Tais critérios serão utilizados porque são simples, podem ser determinados por exame físico ou ultrassonografia abdominal, não consistem em medidas de volume e podem ser utilizados em todas as faixas etárias;

d) contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm^3, uma vez que tais valores podem estar associados a episódios mais graves de sangramento (16);

e) contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/mm^3, desde que associada a episódios recorrentes de sangramento, que devem ser clinicamente significativos, secundários à DG e comprovados por laudo médico. Contagem de plaquetas acima de 50.000/mm^3 usualmente não se associa a sangramento espontâneo e, portanto, não se constitui em critério de gravidade (16);

f) hemoglobina abaixo de 8 g/dl (13);

g) necessidade de transfusão sanguínea;

h) acometimento hepático - aumento de, no mínimo, duas vezes, na dosagem de aminotransferases/transaminases (AST/TGO e ALT/TGP) ou prolongamento do tempo da protrombina (menor que 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas como causas dessas alterações hepatites infecciosas e uso de medicamentos, como anticoncepcionais e anti-inflamatórios não esteroides;

i) acometimento cardiopulmonar clinicamente significativo, evidenciado por meio de ecocardiografia e radiografia simples ou espirometria, secundário à DG;

j) mieloma múltiplo;

k) osteoporose confirmada por densitometria óssea e que não tenha apresentado resolução após no mínimo dois anos de tratamento com bisfosfonato, associada à ocorrência de fraturas espontâneas ou causadas por trauma mínimo;

l) DG tipo 3.

No caso de crianças e adolescentes com idade inferior a 19 anos, serão também considerados como critérios de gravidade:

- altura inferior a desvios-padrões em relação à altura alvo; OU
- velocidade de crescimento abaixo do percentil 10 de acordo com a curva de Tanner e Whitehouse (17); OU
- estatura com menos de dois desvios padrão para idade e sexo, por pelo menos 6 meses e desde que excluídas outras causas para estes achados.

Para aferição da estatura, deverão ser utilizadas as seguintes curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS): curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de zero a 5 anos (18) e curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de 5 a 19 anos

(19). O cálculo da altura alvo (20) leva em consideração as seguintes fórmulas em cm: Para o sexo masculino = [altura materna mais altura paterna mais 13] dividido por 2 e para o feminino = [altura materna mais altura paterna menos 13] dividido por 2. A este resultado adicionam-se mais ou menos 10 cm (aproximadamente dois desvios padrões).

3 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- E75.2 Outras esfingolipidoses – doença de Gaucher

4 Diagnóstico

O diagnóstico precoce da DG depende de um alto grau de suspeição, por parte de médicos generalistas, diante de casos de atraso de crescimento e desenvolvimento e de hepatoesplenomegalia, por exemplo.

As típicas células de Gaucher são encontradas na medula óssea, no tecido esplênico ou no tecido hepático. Entretanto, células similares têm sido descritas em muitas outras doenças (3,4). O padrão-ouro para o diagnóstico da DG é a medida da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase, por ensaio fluorométrico, em leucócitos do sangue periférico. Em indivíduos afetados, a atividade dessa enzima em leucócitos costuma ser 0%-15% da atividade normal, mas os valores de referência variam de acordo com o laboratório (2-8,21,22). Em casos duvidosos, está indicada a realização da medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em fibroblastos ou a análise do gene *GBA1.* Na presença de valores duvidosos também em fibroblastos, deve ser feita a análise do gene *GBA1*. Como as mutações p.L444P e N370S correspondem à maioria dos alelos dos pacientes brasileiros, recomenda-se, nos casos que permaneçam duvidosos após a análise da atividade enzimática em fibroblastos, que a análise do gene *GBA* inicialmente inclua a pesquisa dessas duas mutações. A presença dos genótipos N370S/N370S, N370S/L444P e p.L444P/L444P confirma o diagnóstico de DG; a ausência desses genótipos não exclui o diagnóstico uma vez que o paciente pode apresentar outras mutações. A probabilidade de persistência de dúvida diagnóstica com a aplicação dessa estratégia é reduzida; caso isso ocorra, os pacientes deverão ser encaminhados para avaliação em centro de referência.

Devido à possibilidade de ocorrência de falsos-positivos (23), não é aceito como critério isolado de diagnóstico da DG a medida da atividade da beta-glicocerebrosidase em papel-filtro. Uma baixa atividade dessa enzima em papel-filtro somente será considerada diagnóstica de DG na presença concomitante de genótipo compatível ou de elevação significativa da enzima quitotriosidase.

Para o diagnóstico clínico, incluindo a determinação do tipo de DG, são necessárias manifestações clínicas associadas à doença. Em relação ao tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser excluída por especialista.

5 Critérios de Inclusão

A DG é uma doença rara, e aproximadamente 95% dos casos apresentam o tipo 1. Dessa forma, ensaios clínicos sobre o tipo 3, e com tamanho amostral adequado, são de difícil execução e bastante raros na literatura. O estudo seminal de Barton *et al*. sobre a alglucerase, por exemplo, foi realizado somente em pacientes com DG tipo 1 (1) e mesmo assim o uso dessa enzima não ficou limitado ao tipo 1. Assim sendo, como o defeito bioquímico é o mesmo (independente do tipo da doença) e como não existem evidências sobre diferenças de efeito da TRE ou da ISS na evolução da doença somática apresentada pelos pacientes com DG tipos 1 ou 3, este Protocolo assume que qualquer uma das enzimas recombinantes, assim como a ISS, podem ser utilizadas nos pacientes com DG tipo 3, mesmo que ensaios clínicos tenham sido realizados somente em pacientes com tipo 1.

5.1 Para tratamento com terapia de reposição enzimática (TRE)

Serão incluídos neste Protocolo para tratamento com TRE os pacientes que apresentarem todos os critérios maiores e pelo menos um dos critérios menores relacionados a seguir. Considerando os dados de eficácia e segurança disponíveis (24-26) e a necessidade de garantir autonomia nacional na produção da TRE, a alfataliglicerase será o medicamento de escolha para o início do tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), para os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos. Para crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, o tratamento poderá ser iniciado, a critério médico e de acordo com a disponibilidade, com imiglucerase ou alfavelaglicerase.

Critérios maiores

a) Diagnóstico clínico de DG tipo 1 ou tipo 3 - Pressupõe a existência de manifestações clínicas associadas à DG [tais como anemia ou plaquetopenia ou hepatoesplenomegalia (conforme descrito no item 2 Introdução, deste Protocolo) ou acometimento ósseo, desde que não atribuíveis a outras causas]. Em relação à doença tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser descartada, o que deve ser realizado por meio de avaliação clínica com especialista; e

b) Diagnóstico bioquímico ou genético de DG - O diagnóstico bioquímico da DG é realizado mediante a demonstração de redução significativa da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. A redução significativa da atividade da beta-glicocerebrosidase em papel-filtro somente será considerada diagnóstica de DG se estiver acompanhada de diagnóstico molecular ou de aumento significativo da quitotriosidase. O diagnóstico genético é feito por meio de análise do gene *GBA1*, conforme descrito no item 4 Diagnóstico, deste Protocolo.

Critérios menores

a) Anemia caracterizada de acordo com o nível de hemoglobina, sexo e faixa etária do paciente, desde que excluídas outras causas:

- hemoglobina abaixo de 12 g/dL para indivíduos do sexo masculino com idade superior a 12 anos;
- hemoglobina abaixo de 11 g/dL para indivíduos do sexo feminino com idade superior a 12 anos;
- hemoglobina abaixo de 10,5 g/dL para indivíduos entre 2 e 12 anos;
- hemoglobina abaixo de 9,5 g/dL para crianças com idade entre 6 meses e 2 anos;
- hemoglobina abaixo de 10,1 g/dL para crianças com idade inferior a 6 meses;

b) Plaquetopenia caracterizada por contagem de plaquetas abaixo de 50.000/mm^3, desde que excluídas outras causas. Níveis de plaquetas acima de 50.000/mm^3 usualmente não se associam a sangramento e, portanto, não serão considerados critério para início de tratamento (16);

c) Sangramento espontâneo ou decorrente de trauma mínimo, desde que excluídas outras causas;

d) Hepatomegalia ou esplenomegalia moderadas ou maciças, de acordo com os critérios de Zimran *et al*. (10,11). Hepatomegalia e esplenomegalia serão consideradas moderadas quando o fígado e baço forem palpáveis entre o umbigo e a pelve, e maciças, quando atingirem a fossa ilíaca;

e) Sinais radiológicos de acometimento esquelético reversível com TRE ou ISS, tais como osteopenia e osteoporose confirmadas por densitometria óssea, infiltração da medula óssea confirmada por ressonância magnética de osso e deformidade em frasco de Erlenmeyer evidenciada em exame de imagem;

f) Sintomas gerais incapacitantes - Dores ósseas não decorrentes de lesão óssea irreversível (tais como osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços, ou caquexia;

g) Crescimento inapropriado - Pacientes com menos de 19 anos e altura inferior a desvios-padrões em relação à altura alvo OU velocidade de crescimento abaixo do percentil 10 de acordo com a curva de Tanner e Whitehouse (17) OU estatura com menos de dois desvios padrões para idade e sexo, por pelo menos 6 meses e desde que excluídas outras causas para estes achados. Para aferição da estatura, deverão ser utilizadas as seguintes curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde: curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a idade de zero a 5 anos (18) e curva de evolução da estatura de acordo com o sexo e a a idade de 5 a 19 anos (19). O cálculo da altura alvo leva em consideração as seguintes fórmulas em cm: Para o sexo masculino = [altura materna mais altura paterna mais 13] dividido 2, e para o feminino = [altura materna mais altura paterna menos 13] dividido 2. A este resultado adicionam-se mais ou menos10 cm (aproximadamente dois desvios padrões);

h) Acometimento de pelo menos um dos seguintes órgãos, desde que atribuível à DG: coração (as alterações devem ter sido evidenciadas por ecocardiografia) e pulmão (as alterações devem ter sido evidenciadas por radiografia simples ou espirometria);

i) Mieloma múltiplo;

j) Esplenectomia;

k) DG tipo 3; ou

l) Acometimento hepático - Aumento de, no mínimo, duas vezes na dosagem de AST/TGO e ALT/TGP ou prolongamento do tempo da protrombina (menor de 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas como causas dessas alterações hepatites infecciosas e uso de medicamentos, como anticoncepcionais e anti-inflamatórios não esteroides.

5.2 Para tratamento com inibidores da síntese do substrato (ISS)

A terapia com ISS não deve ser a primeira linha de tratamento da DG. Serão incluídos neste Protocolo para tratamento com ISS somente os pacientes que apresentarem todos os critérios maiores e pelo menos um dos critérios menores abaixo relacionados:

Critérios maiores

a) Diagnóstico clínico da DG tipo 1 ou tipo 3, o que pressupõe a existência de manifestações clínicas associadas à doença. Em relação ao tipo 3, a possibilidade de os sinais neurológicos serem secundários a outra doença (por exemplo, paralisia cerebral por hipóxia perinatal) deve ser descartada, o que deve ser realizado por meio de avaliação clínica com especialista;

b) diagnóstico bioquímico de DG realizado mediante demonstração de redução significativa da atividade da enzima beta-glicocerebrosidase em leucócitos ou fibroblastos. Também pode ser feito através de diagnóstico genético da DG, conforme descrito no item 4 Diagnóstico, deste Protocolo; e

c) idade igual ou superior a 18 anos.

Critérios menores

a) indicação de uso da TRE, conforme o sub-item 5.1 e presença de condição médica que contraindique o uso de TRE, tais como reação de hipersensibilidade mediada por IgE ou reação grave à TRE de acordo com o julgamento do médico assistente. A ocorrência dessas condições deve estar documentada em laudo médico; ou

b) presença de quadro clínico estável, conforme descrito no sub-item 10.3, em vigência de TRE.

6 Critérios de exclusão

6.1 Para alfataliglicerase

Serão excluídos deste Protocolo para tratamento com alfataliglicerase os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

a) DG tipo 2;

b) DG assintomática (17-19,22,27);

c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores (sub-item 5.1);

d) reação de hipersensibilidade a algum dos componentes da alfataliglicerase, inclusive cenoura, caso em que os pacientes podem ser elegíveis para tratamento com outras opções terapêuticas; ou

e) ter idade inferior a 18 anos.

6.2 Para imiglucerase e para alfavelaglicerase

Serão excluídos deste Protocolo para tratamento com imiglucerase ou alfavelaglicerase os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

a) DG tipo 2;

b) DG assintomática (17-19,22,27);

c) DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores (sub-item 5.1);

d) reação de hipersensibilidade a algum dos componentes da imiglucerase ou da alfavelaglicerase; ou

e) pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, virgens de tratamento. Nestes casos, desde que respeitados os demais critérios de inclusão (sub-item 5.1) e de exclusão (sub-item 6.1) deste Protocolo, o tratamento deve ser iniciado com alfataliglicerase.

6.3 Para miglustate

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento da DG com ISS os pacientes que apresentarem ao menos uma das seguintes condições:

a) DG tipo 2;

b) gestação;

c) lactação;

d) idade inferior a 18 anos;

e) reação de hipersensibilidade a algum dos componentes do medicamento;

f) de acordo com julgamento médico, pouca possibilidade de aderir às modificações dietéticas necessárias para o início do tratamento; ou

g) a critério médico, alteração de hábitos intestinais devido a parasitoses, doença celíaca e hipolactasia, entre outros.

7 Casos especiais

Gestação e lactação

Em caso de gestação e lactação, a indicação de TRE deverá ser considerada mediante análise de risco-benefício, uma vez que o miglustate é contra-indicado nesses casos (categoria X) e que existe pouca experiência com TRE. As evidências apontam em direção ao uso da TRE, uma vez que a gestação poderia agravar algumas das manifestações clínicas da DG, como a anemia (28). Durante a gestação, a quantidade de enzima a ser utilizada deve ter como base o peso pré-concepcional, não sendo necessário o seu ajuste em relação ao peso. Em relação à imiglucerase, há relatos de casos, mas não há estudos controlados, a respeito do seu uso em gestantes (29). Em relação à alfataliglicerase, estudos foram realizados em ratos e coelhos, a doses de até cinco vezes a dose humana máxima em mg/m^2, não revelando evidências de comprometimento da fertilidade ou dano ao feto (30). Estudos em animais (31) não indicam efeitos nefastos. A análise de 25 gestações de 21 mulheres com DG expostas à alfavelaglicerase (32) evidenciou a ocorrência de abortamentos espontâneos de primeiro trimestre em 16% dos casos (no período pré-TER, esta taxa era de 25%) e de somente um caso associado a sangramento pós-parto, achados que sugerem que o uso de alfavelaglicerase é seguro durante a gestação.

No período de lactação, deve ser verificada a necessidade de suplementação de cálcio na lactante. As enzimas recombinantes são moléculas grandes, que provavelmente não atravessam a barreira placentária, e pelo menos dois estudos demonstraram que a excreção de imiglucerase no leite materno é baixa (33,34).

Embora a maioria dos relatos disponíveis na literatura sobre gestação e lactação em vigência de TRE refira-se à imiglucerase e apontem para a ausência de efeitos teratogênicos associados, é possível generalizar esse achado para as duas outras enzimas, haja vista o efeito de classe. Apesar disso, recomenda-se que a TRE não seja iniciada em gestantes que não estavam previamente sendo infundidas, durante os três meses iniciais de gestação, nem que haja substituição do medicamento que vinha sendo recebido, pela possibilidade de ocorrência de reações à infusão.

8 Centros de referência

Recomenda-se que o centro de referência seja composto por equipe multidisciplinar da qual façam parte hematologistas, geneticistas, gastroenterologistas, pediatras, neurologistas entre outros profissionais da área da saúde, e que esteja capacitada para desempenhar as seguintes funções:

- Avaliar todas as solicitações de início de tratamento.
- Administrar os medicamentos de TRE, pelo menos durante os primeiros 6 meses de tratamento. Após esse período, pode ser considerada a possibilidade de transferência das infusões para um local mais próximo da residência do paciente e que apresente as condições mínimas necessárias para o armazenamento do medicamento, realização de infusões e atendimento de intercorrências.

- Avaliar todos os casos de mudanças de doses, de estratégia de tratamento (TRE ou ISS) e de tipo de enzima.
- Realizar a monitorização e o acompanhamento dos pacientes.
- Avaliar todos os casos especiais.

9 TRATAMENTO

O tratamento da DG envolve medidas de suporte e a terapia *específica.*

As medidas de suporte incluem:

- realização de aconselhamento genético ao paciente e aos familiares;
- acompanhamento médico e laboratorial periódicos a fim de serem identificadas e tratadas, de forma precoce, as complicações associadas;
- tratamento sintomático (por exemplo, uso de analgésicos para controle da dor óssea);
- uso de bifosfonatos para controle da osteoporose (conforme Protocolo específico do Ministério da Saúde);
- colocação de próteses ósseas em pacientes com osteonecrose;
- se necessário, uso de anticonvulsivantes para pacientes com DG tipo 3;
- terapia de reabilitação para pacientes com DG tipo 3;
- acompanhamento nutricional e estímulo à realização de atividade física, esta última de acordo com as condições de saúde de cada paciente, para prevenção da osteoporose, do aumento de peso e da síndrome metabólica associados à TRE;
- vacinação em pacientes esplenectomizados de acordo com o preconizado pelo Ministério da Saúde nesta situação, assim como os pacientes com doença pulmonar e hepática. Os demais pacientes devem seguir o calendário vacinal recomendado para indivíduos sem DG; e
- todos os cuidados básicos de saúde, inclusive para prevenção de neoplasias (evitar tabagismo, realizar mamografia ,etc.) aplicam-se aos pacientes com DG.

Frisa-se a importância dos cuidados paliativos aos pacientes com DG tipos 2 e 3 e aos que não tiveram acesso em tempo apropriado ao tratamento específico.

São dois os tratamentos atualmente utilizados para a terapia específica da DG: a TRE e a ISS. A TRE é mais antiga e específica, consistindo na administração endovenosa (quinzenal, duas vezes/mês) de formas artificiais (recombinantes) da enzima (beta-glicocerebrosidase) que o paciente não produz em quantidade suficiente. A reposição da enzima possibilita a conversão do substrato da mesma (glicocerebrosídio) em seu produto (lactosilceramida), diminuindo o acúmulo do glicocerebrosídio e, consequentemente, o desenvolvimento de toda a cascata de eventos bioquímicos que acabam por ocasionar as manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes.

O mecanismo de ação dos ISS é diferente. O miglustate é um iminoaçúcar análogo à glicose, que age como inibidor da atividade da sintetase da glicosilceramida, enzima que converte ceramida em glicocerebrosídio. A inibição dessa enzima pelo miglustate ocasiona a redução da síntese de glicocerebrosídio e de todos os glicoesfingolipídios dele derivados. Portanto, a diminuição da concentração intracelular do glicocerebrosídio seria decorrente da inibição da sua síntese, e não da sua conversão em lactosilceramida, como ocorre na TRE. O miglustate, além de interferir na síntese de um componente importante da célula neuronal (o glicocerebrosídio), inibe, também, outras enzimas (como as dissacaridases intestinais) e tem efeito chaperona (segundo estudos *in vitro,* pode aumentar a atividade de enzimas como a beta-glicocerebrosidase (35), de forma que o seu efeito não se restringe à rota metabólica afetada pela DG. Isso, pelo menos em parte, parece explicar os efeitos adversos associados ao uso desse medicamento. A inibição das dissacaridases intestinais explica a ocorrência de sintomas gastrointestinais, entre eles diarreia, em uma relevante parcela dos pacientes em uso de miglustate. Entretanto, não existe associação entre a ocorrência de diarreia e a perda de peso também descrita como efeito adverso desse medicamento, sendo desconhecidas as causas para este último achado.

Embora, do ponto de vista teórico, o miglustate seja potencialmente vantajoso em relação à TRE quanto à penetração na barreira hematoencefálica e no osso, por ser uma molécula menor, não existem evidências suficientes, no momento, que embasem de forma convincente essas hipóteses ou mesmo o uso concomitante de TER e ISS, em qualquer das formas da DG (36, 37).

9.1 Terapia de reposição enzimática (TRE)

As enzimas recombinantes atualmente disponíveis para a TRE da DG (imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase) diferem entre si principalmente em relação à forma de produção, à sequência de aminoácidos e ao padrão de glicosilação. O padrão de glicosilação tem aspectos de segurança, pois pode estar relacionado às propriedades imunogênicas da molécula. Os sistemas de produção das três enzimas incluem modificações do padrão de glicosilação original (ou seja, correspondente à célula em que a enzima é produzida), a fim de aumentar o número de resíduos expostos de manose (a beta-glicocerebrosidase é internalizada por receptores de manose).

A imiglucerase é produzida em células de ovário de hamster chinês; a sequência de aminoácidos da proteína difere em um aminoácido em relação à da proteína endógena humana (Arg495Hist). A taxa de formação de anticorpos antienzima é de 15,6% (29).

A alfavelaglicerase é produzida em células humanas, por meio do processo de ativação gênica; a sequência de aminoácidos da proteína é idêntica à sequência normal da proteína humana. A taxa de formação de anticorpos antienzima é de 0%-1% (31).

A alfataglicerase é produzida em células de cenoura; a sequência de aminoácidos da proteína é semelhante à da beta-glicocerebrosidase humana, diferindo da mesma por dois aminoácidos na porção N-terminal, sete aminoácidos na porção C-terminal e no aminoácido da posição 495 (Arg495Hist). (24) A taxa de formação de anticorpos antienzima é de 6%. (30) O sistema de produção da alfataliglicerase, por envolver células vegetais, é, ao mesmo tempo, de menor custo e mais seguro que os das demais, pois é livre de qualquer componente de células de mamíferos, não existindo risco de transmissão para os pacientes de patógenos que infectam mamíferos, inclusive vírus.

As estruturas cristalográficas dessas três enzimas são bastante similares, e a alfavelaglicerase e a imiglucerase também possuem cinéticas enzimáticas similares (21).

Em relação ao padrão de glicosilação, a alfataglicerase e a alfavelaglicerase apresentam 100% dos seus resíduos de manose “expostos” (38, 39) (ou seja, não ligados a outra molécula, o que em teoria favoreceria a sua internalização), enquanto que a imiglucerase assim os possui em 40%-60%. Por outro lado, os resíduos de manose da imiglucerase e da alfataliglicerase são do tipo “pauci” (ou seja, contêm poucas manoses), ao contrário da alfavelaglicerase (que seria do tipo longo). O efeito dessas diferenças na distribuição e na eficácia das três proteínas, de acordo com estudos pré-clínicos, ainda é alvo de debate (39-41). Não existem estudos “cabeça a cabeça” comparando as três enzimas recombinantes para tratamento da DG (imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase), mas somente um ensaio de não-inferioridade comparando imiglucerase e alfavelaglicerase (42), o qual concluiu pela não inferioridade da alfavelaglicerase. Os dados atualmente disponíveis sobre estudos de substituição de imiglucerase por alfavelaglicerase (43,44) e de imiglucerase por alfataliglicerase em humanos (25) sugerem que a eficácia destas enzimas é similar. Este achado permite deduzir sobre a existência de efeito de classe entre elas.

Imiglucerase

A imiglucerase está aprovada para tratamento dos pacientes com DG pelas agências americana (*Food and Drug Administration*, FDA), europeia (*European Medicines Agency,* EMA) e brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA) de regulação de medicamentos. Em função de a DG ser doença rara, a evidência da melhora dos pacientes, apesar de ter sido demonstrada em um ensaio clínico com 30 pacientes, sendo que 15 receberam alglucerase e 15 imiglucerase, foi considerada suficiente, em 1994, pela FDA. A permissão para comercialização da imiglucerase nos Estados Unidos ocorreu sem ter o laboratório fabricante realizado ensaios clínicos de fase III que permitissem o cálculo de dose mínima eficaz. Assim, a dose utilizada na maioria dos países ficou sendo a preconizada por esse estudo, ou seja: 60 U/kg/infusão a cada 15 dias (45).

O relatório do *International Collaborative Gaucher Group Registry* (ICGGR) de 1995 sugeriu que a velocidade da resposta hematológica tem relação direta com a dose de imiglucerase utilizada. Entretanto, a taxa de redução dos volumes hepático e esplênico observada nessa série de casos de quase 1.000 pacientes foi igual após 12 meses de tratamento (46). A maioria dos especialistas concorda que 120 U/kg/mês (60 U/kg/infusão a cada 15 dias) é uma dose desnecessariamente elevada para a

maioria dos pacientes (37,47,48) inclusive para tentativas de estabilização da doença neurológica apresentada por pacientes com DG tipo 3 (49). Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (três vezes/semana) têm demonstrado similar eficácia na prevenção de fraturas (37,50-52) A incidência de falha ou ausência de resposta hepática ou esplênica é semelhante com doses de 15, 30 ou 130 U/kg/mês (53).

Em 1996, a Conferência sobre a DG do Instituto Nacional de Saúde dos EUA, o *National Institute of Health* (NIH), concluiu que, devido ao alto custo do tratamento, era imperativo determinar a menor dose efetiva, inicial e de manutenção e a dose de melhor custo-efetividade para resposta clínica, definir que indicações clínicas são apropriadas para tratamento e estabelecer métodos uniformes para otimizar as medidas de desfechos clínicos (54).

Em 1997, Beutler (53) publicou uma revisão sistematizada de toda a literatura disponível, demonstrando que não há correlação entre aumento de doses (15, 30 e 130 U/kg/mês) e redução da taxa de falha do tratamento. Nesse estudo, a variação de dose de 30 a 130 U/kg/mês não evidenciou qualquer diferença na taxa de resposta clínica.

Em 1998, Grabowski *et al*. (9) apresentaram uma análise dos seus 175 casos mais 83 casos do ICGGR. Com base na análise após 6 e 12 meses de tratamento dos 175 casos, a conclusão foi que não existe consistência na relação entre aumento da dose e eficácia, com doses entre 5 e 60 U/kg/infusão a cada duas semanas. A maioria dos pacientes recebeu entre 15 e 60 U/kg/infusão a cada 14 dias, e estas doses produziram, na essência, resultados idênticos. Quando os autores incluíram na análise os outros 83 pacientes, foi observada uma tendência indicativa de que a maior redução do volume esplênico seria obtida com doses acima de 15-30 U/kg/infusão a cada duas semanas somente no sexto mês de tratamento. Entretanto, após 12 meses, a resposta esplênica foi idêntica à verificada com o volume hepático, ou seja, não houve diferença entre as doses.

A resposta do tecido ósseo à TRE é mais lenta e não aumenta com a elevação da dose. Atenuação óssea e mesmo fraturas podem ocorrer nos locais de lesões antigas, inclusive nos pacientes tratados com 60 U/kg/infusão (120 U/kg/mês) por longos anos (55). Beutler (53) comparou os dados apresentados por Rosenthal *et al*. (55) com os do grupo de Elstein *et al*. (37): o primeiro grupo de autores administrou 130 U/kg/mês e o segundo, 30 U/kg/mês. Não houve diferença na resposta óssea avaliada por espessamento da cortical óssea em nenhum dos grupos de tratamento. Meta-análise publicada em 2010 mostrou que a TRE com imiglucerase é bastante efetiva na melhora do acometimento da medula óssea, mas que seu efeito na densidade mineral óssea é ainda desconhecido (56).

Esquemas de doses menores (30 U/kg/mês) administrados com maior frequência (três vezes/semana) têm demonstrado similar efetividade (37,48,50-52) e eficácia na prevenção de fraturas (52). Estudo utilizando dose dobrada uma vez ao mês (por exemplo, 60 U/kg/infusão uma vez ao mês ao invés de 30 U/kg/infusão duas vezes ao mês) mostrou bons resultados, mas o período relativamente curto de seguimento (6 meses) e a falta de replicação dos resultados impede a indicação rotineira deste tipo de esquema, pelo menos no momento (57).

No Canadá, a média da dose de início de tratamento com imiglucerase, em 1999, foi de 66,4 U/kg/mês (58). Em 2000, o grupo do NIH admitiu pela primeira vez que a dose eficaz mínima para as manifestações não esqueléticas pode ser atingida tanto com esquemas de doses menores (15 U/kg/infusão a cada 14 dias) quanto com os de doses maiores (60 U/kg/infusão a cada 14 dias). Segundo os autores, a dose limiar de resposta dos macrófagos parece ser de 10 a 15 U/kg/infusão a cada duas semanas (59,60). Ensaios clínicos prospectivos, com maior tamanho amostral, comparando doses de imiglucerase, não foram ainda efetuados. (61-63) A comparação retrospectiva, a longo prazo, de desfechos da TRE em dois centros de tratamento, um usando doses relativamente menores (cuja mediana de dose variou, durante o estudo, de 15 a 30 U/kg a cada 4 semanas) e outro, doses maiores (cuja mediana de dose, durante o estudo, foi 80 U/kg a cada 4 semanas), em pacientes adultos, não demonstrou diferença entre as coortes em relação ao aumento dos níveis de hemoglobina e plaquetas e da melhora da hepatoesplenomegalia. Os pacientes que receberam doses maiores apresentaram melhora mais rápida dos níveis plasmáticos de quitotriosidase e do acometimento da medula óssea avaliado por ressonância magnética (64).

Estudo retrospectivo realizado no Reino Unido por Wyatt *et al*. (65) e que incluiu 175 pacientes com DG de diferentes faixas etárias (155 recebendo TRE, sendo 142/155 com imiglucerase), concluiu que o tempo em TRE está associado a um aumento significativo do número de plaquetas e hemoglobina e à diminuição da probabilidade de ocorrência de hepatoesplenomegalia e de dor óssea. Todas as análises sugeriram, também, que o período de melhora substancial incluiu os primeiros 5-10 anos de tratamento, seguido posteriormente por um período de platô.

Alfavelaglicerase

A alfavelaglicerase foi aprovada em 2010 para tratamento dos pacientes com DG pelas FDA, EMA e ANVISA.

A eficácia da alfavelaglicerase foi determinada em um estudo randomizado de fase III, duplo-cego, paralelo, multicêntrico, que avaliou duas doses do medicamento (45 e 60 U/kg/infusão a cada duas semanas) por 12 meses, em 25 pacientes virgens de tratamento (7 pediátricos). Houve melhora, em ambos os grupos, de todos os parâmetros estudados: hemoglobina (aumento de 24% no grupo com 45 U/kg/infusão e de 23% no grupo 60 U/kg/infusão), plaquetas (aumento de 66% em ambos os grupos), volume esplênico (redução de 40% e 50% respectivamente) e volume hepático (redução de 6% e 17% respectivamente)(66).

Três trabalhos compararam alfavelaglicerase com imiglucerase: no primeiro, um estudo de fase II/III, não randomizado, aberto, não controlado, com 40 pacientes com quadro clínico estável (idade acima de 2 anos), previamente tratados com imiglucerase, que foi substituída por alfavelaglicerase (a dose de alfavelaglicerase utilizada foi semelhante à de imiglucerase que os pacientes estavam recebendo, com uma variação de 15 a 60 U/kg/infusão). O estudo indicou que não houve alteração, em um intervalo de 12 meses, dos desfechos avaliados (nível de hemoglobina e contagem de plaquetas e volume hepático e esplênico) (43). No segundo, 32 pacientes com DG tipo 1, que haviam tido a sua dose de imiglucerase previamente reduzida devido ao desabastecimento que se deu em todo o mundo, passaram a receber alfavelaglicerase, com bons resultados (44). O outro estudo (de fase III, randomizado, duplo-cego, paralelo) comparou, em pacientes virgens de tratamento, 60 U/kg/infusão de alfavelaglicerase e de imiglucerase. Não foram encontradas diferenças entre os grupos nos parâmetros avaliados (42), sendo concluído pela não inferioridade. Em relação à segurança, o medicamento foi geralmente bem tolerado. A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados, e não ocorreram eventos adversos sérios associados ao tratamento.

Alfataliglicerase

A alfataliglicerase foi aprovada para tratamento dos pacientes adultos com DG em 2012, pela FDA, e, em 2013, pela ANVISA.

A eficácia da alfataliglicerase foi estudada em um ensaio clínico multicêntrico, com duração de 9 meses, que incluiu 32 pacientes com idade igual ou superior a 18 anos (29 pacientes completaram todas as etapas do estudo) (24). Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, no qual um grupo de pacientes recebeu 30 U/kg/infusão de alfataliglicerase a cada duas semanas (grupo A, com 16 pacientes) e o outro, 60 U/kg/infusão a cada duas semanas (grupo B, também com16 pacientes). Os critérios de inclusão englobavam a presença de esplenomegalia e trombocitopenia e ausência de tratamento com TRE ou ISS no ano anterior à inclusão. O desfecho primário foi o volume do baço e os desfechos secundários, o nível de hemoglobina, a contagem de plaquetas e o volume do fígado. Em ambos os grupos, os pacientes apresentaram melhora do volume esplênico (média de redução de 26,9% no grupo A e de 38% no grupo B), do volume hepático e dos níveis de hemoglobina. Em relação à contagem plaquetas, houve aumento significativo do ponto de vista estatístico somente no grupo B. Os eventos adversos mais comuns foram hipersensibilidade, cefaleia e prurido, com frequência similar nos grupos de 30 e 60 U/kg/infusão. Oito por cento dos pacientes apresentaram reações de hipersensibilidade. Aproximadamente 6% desenvolveram anticorpos IgG à alfataliglicerase, mas não foi observada associação entre o desenvolvimento da resposta de anticorpos e as reações de hipersensibilidade.

No estudo de Pastores *et al.* (25), foram incluídos 31 pacientes com DG, sendo cinco crianças, todos previamente tratados com imiglucerase e com quadro clínico estável; este foi um estudo de fase III, multicêntrico, de rótulo aberto, com 9 meses de duração, no qual os pacientes passaram a receber alfataliglicerase na mesma dose que estavam recebendo de imiglucerase (9–60 U/kg/infusão a cada duas semanas). Os parâmetros analisados (volume hepático e esplênico, hemoglobina, plaquetas e níveis de biomarcadores) permaneceram estáveis. Os eventos adversos relacionados ao tratamento foram leves ou moderados, e transitórios. No total, 10 pacientes adultos apresentaram algum evento adverso relacionado ao medicamento (32%) e três pacientes apresentaram reação à infusão (9,6%).

Um paciente adulto suspendeu o tratamento devido à reação na primeira infusão. Cinco pacientes adultos e dois pacientes crianças desenvolveram anticorpos IgG contra alfataliglicerase.

O estudo de van Dussen *et al.* (26) foi uma análise exploratória de 8 pacientes que participaram do estudo de Zimran *et al.* (24). Tais pacientes tiveram a fração de gordura (FG) da medula óssea avaliada por QCSI (do inglês, *quantitative chemical shift*) antes e depois do início do tratamento; escores menores de 0,23 indicam alto risco para o desenvolvimento de complicações ósseas. A mediana da FG dos 8 pacientes antes de receber o tratamento era de 0,19 (variação de 0,11 a 0,35). Os pacientes tratados tiveram um aumento mediano de 0,135 (variação de 0,05 a 0,29) na FG, em relação ao início do estudo, após três anos de tratamento.

9.2 Inibição de síntese de substrato (ISS)

O miglustate está aprovado pelas FDA, EMA e ANVISA para tratamento dos pacientes com DG tipo 1 com sintomas leves a moderados para os quais a TRE é considerada inadequada.

O miglustate é um iminoaçúcar análogo à glicose, que age como inibidor da atividade da sintetase de glicosilceramida e que parece atravessar a barreira hematoencefálica (63). Foi inicialmente estudado em altas doses (até 3 g/dia por via oral) como um fármaco potencialmente antirretroviral (67), mas se mostrou associado à mielossupressão, não tendo sido aprovado pela FDA como antirretroviral (68). A justificativa para a indicação de miglustate no tratamento da DG seria a de que seu uso associar-se-ia à diminuição das concentrações lisossômicas tóxicas do glicocerebrosídio (substrato da beta-glicocerebrosidase que se encontra acumulado na DG). Evidências histológicas da redução foram descritas em modelo animal (69). Além disso, como o miglustate é uma molécula pequena, este medicamento seria mais eficaz do que imiglucerase no tratamento da doença óssea e do sistema nervoso central nestes pacientes. Um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado, incluindo 30 pacientes com DG tipo 3, entretanto, não demonstrou benefícios significativos do uso de miglustate durante 24 meses nas manifestações neurológicas da doença (36). Meta-análise publicada em 2010 mostrou que o miglustate, apesar não alterar o acometimento da medula óssea, frequentemente aumenta a densidade mineral óssea dos pacientes, embora estudos adicionais sejam necessários para confirmar tais achados (56).

No estudo de Cox *et al.* (70), de fases I e II e aberto, participaram 28 adultos com DG tipo 1 que não desejavam ou não toleravam a TRE. Os pacientes receberam 100-300 mg de miglustate três vezes/dia, durante 12 meses. Seis pacientes haviam sido previamente tratados com TRE (mas estavam sem receber TRE há pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo). Vinte e dois (78,5%) pacientes completaram o estudo. Não foi encontrado aumento estatisticamente significativo de hemoglobina e plaquetas, e houve diminuição estatisticamente significativa da atividade da quitotriosidase e dos volumes hepático (12,1%) e esplênico (19%). O evento adverso mais comum foi diarreia (79%), e as causas de interrupção da participação no estudo foram queixas gastrointestinais (n = 2), razões pessoais (n = 2) e doença grave preexistente (n = 2).

Heitner *et al. (13)* realizaram um estudo com 18 pacientes adultos com DG leve ou moderada que não desejavam ou não toleravam a TRE. Os pacientes receberam 50 mg de miglustate três vezes/dia, durante 6 meses; a extensão era opcional e, nela, a dose utilizada foi de 100 mg três vezes/dia. Dezessete pacientes completaram os 6 meses de estudo e 16 pacientes, a fase de extensão. Os resultados encontrados aos 6 meses foram diminuição significativa dos volumes hepático e esplênico e da atividade da quitotriosidase, sem aumento significativo dos níveis de hemoglobina e plaquetas. Aos 12 meses, os resultados foram semelhantes aos dos 6 meses. Não houve eventos adversos graves, e os eventos adversos mais comuns foram diarreia (94%) e perda de peso (67%) (71).

O estudo de Elstein *et al.* (72) foi uma extensão do de Cox *et al.* (70), em que os pacientes receberam 100-300 mg de miglustate três vezes/dia, durante 24 meses. Os resultados obtidos foram comparados aos do período basal do estudo anteriormente relatado, perfazendo um total de 36 meses de avaliação. Foram incluídos 18 pacientes adultos com DG tipo 1 que não desejavam ou não toleravam a TRE; desses, 14 (77,7%) completaram os 24 meses de estudo. Encontrou-se redução significativa dos volumes hepático (17,5%) e esplênico (29,6%). No subgrupo com anemia no período basal, foi observado aumento estatisticamente significativo dos níveis de hemoglobina, mas não do número de plaquetas. Houve diminuição da prevalência e da magnitude de diarreia e perda de peso em relação ao estudo de Cox *et al. (70)* . Não foram relatados novos casos de neuropatia periférica.

A pesquisa desenvolvida por Pastores *et al* (73) incluiu 10 adultos com DG tipo 1 leve ou moderada que não desejavam ou não toleravam a TRE , ou estavam sem receber TRE há pelo menos 3 meses. Os pacientes receberam 100 mg de miglustate 3 vezes/dia durante 12 meses, com opção de extensão de mais 12 meses.

Desses pacientes, 7 finalizaram os 24 meses de estudo. Não foi encontrada diminuição significativa dos volumes hepático e esplênico e não houve aumento significativo dos níveis de hemoglobina e da contagem de plaquetas. Foi observada redução significativa da atividade da quitotriosidase e a doença óssea manteve-se estável. O tratamento foi bem tolerado e não houve evidência de eventos adversos clinicamente significativos nas funções neurológica ou neuropsicológica. Os eventos adversos mais comuns foram flatulência e diarreia. As causas de interrupção do estudo foram falta de adesão (1 paciente) e eventos adversos (2 pacientes).

Giraldo *et al.* (74) compararam grupos sem e com uso prévio de TRE nos meses 0, 6 e 12 de tratamento com miglustate (dose de 300 mg/dia), com 40 controles históricos em TRE. Participaram do estudo 26 pacientes com DG tipo 1, com mais de 21 anos. As análises foram feitas com 25 pacientes (10 sem terapia prévia; 15 com TRE prévia), pois um paciente teria abandonado o estudo no seu início. As variáveis analisadas foram estado clínico, níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas, biomarcadores, organomegalia (por ressonância magnética), avaliação neurológica e cognitiva, questionário de qualidade de vida (SF-36) e infiltração da medula óssea (avaliada por ressonância magnética). Dos pacientes do grupo sem TRE prévia, 9 completaram 6 meses de tratamento e 6 completaram 12 meses. A comparação com controles históricos em TRE, considerando 6 meses de tratamento, mostrou que houve maior diminuição do volume hepático no grupo tratado com TRE ($p < 0,05$); não houve diferença entre os dois grupos em relação à redução do volume esplênico e da atividade da quitotriosidase e aos níveis de hemoglobina e plaquetas. Quanto aos pacientes do grupo com TRE prévia, 12 completaram 12 meses de tratamento e permaneceram com os parâmetros estáveis. Um dos pacientes foi excluído do estudo aos 2 meses por falta de adesão. Três apresentaram distúrbios gastrointestinais; 3, tremor leve; e 1, perda moderada de peso.

Elstein *et al.* (75) realizaram um estudo de fase II, controlado, aberto e randomizado, com duração de 6 meses, no qual foram incluídos 36 pacientes adultos com DG tipo 1 que estivessem há pelo menos 2 anos em tratamento de TRE e clinicamente estáveis por pelo menos 6 meses. Os pacientes foram randomizados em três grupos: o grupo A permanecia em TRE; o grupo B utilizava TRE associada a miglustate; o grupo C utilizava somente miglustate. Após o término do estudo, os pacientes foram monitorizados por 18 meses. Dos 36 pacientes, 33 completaram 6 meses de estudo, e 29 deles optaram por participar da fase de extensão de mais 18 meses, contudo somente 15 completaram esta fase. As variáveis analisadas foram: volumes hepático e esplênico (avaliados por tomografia computadorizada), exame físico, exames laboratoriais e questionários sobre qualidade de vida. Ao término do estudo, os pacientes do grupo C apresentaram níveis estáveis dos volumes hepático e esplênico, da atividade da quitotriosidase e níveis de hemoglobina, maior conveniência da terapia com miglustate em relação à TRE e redução significativa do número de plaquetas em relação ao grupo A. A terapia combinada não mostrou benefício, embora o grupo B tenha apresentado maior redução do volume hepático em relação ao grupo A. Na fase de extensão, a maioria dos pacientes permaneceu estável clinicamente. Em relação à segurança, na fase randomizada (6 meses iniciais), dos 12 pacientes do grupo C, 2 abandonaram o estudo por evento adverso, assim como 1/12 (8,3%) dos pacientes do grupo B. Nenhum paciente do grupo A abandonou o estudo. Na fase de extensão, dos 29 pacientes que participaram, 6 abandonaram o estudo por efeito adverso, e os demais o fizeram por outras razões.

O estudo de Giraldo *et al.* (76), aberto e prospectivo, avaliou o miglustate como terapia de manutenção em pacientes com DG tipo 1 que tinham feito uso de TRE. Vinte e oito pacientes foram incluídos no estudo, tendo sido analisados os seguintes parâmetros relativos aos meses 6, 12, 24, 36 e 48 de tratamento: visceromegalia, hemoglobina, plaquetas, biomarcadores, infiltração da medula óssea, estado de saúde, tolerabilidade e segurança. Houve melhora dos biomarcadores, e os outros parâmetros mantiveram-se estáveis.

O estudo de Kuter *et al*. (77) avaliou de forma observacional e retrospectiva 115 pacientes com DG tipo 1 que fizeram uso de miglustate por um período aproximado de 15 meses, sendo 34 (30%) virgens de tratamento e 81 (70%) pré-tratados com TRE. Quarenta e nove (43%) pacientes abandonaram o uso de miglustate, a maioria por distúrbios gastroinstestinais e alguns por tremor. Os níveis de hemoglobina e plaquetas aumentaram nos pacientes virgens de tratamento e mantiveram-se estáveis nos pré-tratados.

Já no estudo de Cox *et al.* (70), um ensaio clínico que avaliou 42 pacientes adultos com DG tipo 1 que migraram do tratamento com TRE para miglustate e que estavam em tratamento com miglustate por aproximadamente 658 dias, 21 pacientes (50%) desistiram do tratamento por sintomas gastrointestinais; neste estudo, a análise dos desfechos primários (volume hepático) e secundários sugeriu não inferioridade. Contudo, vários pacientes demonstraram deterioração gradual, sugerindo que o miglustate pode manter a estabilidade em vários pacientes pré-tratados com TRE, mas não em todos.

9.3 FÁRMACOS

- Alfataliglicerase: frasco-ampola de 200 U;
- Imiglucerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U;
- Alfavelaglicerase: frasco-ampola de 200 U ou 400 U;
- Miglustate: cápsulas de 100 mg.

9.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Terapia de reposição enzimática (TRE)

Apesar de os estudos com imiglucerase, alfavelaglicerase e alfataliglicerase terem sido realizados, na sua maioria, com doses de 30 e 60U/kg/infusão, para fins deste Protocolo considerar-se-á equivalência de dose entre estas formas de enzimas recombinantes, ou seja, poderão ser utilizadas doses entre 15 e 60 U/kg/infusão, a cada 15 dias, para qualquer dessas enzimas.

Neste Protocolo, a TRE (independentemente da forma recombinante da enzima a ser utilizada) deve ser iniciada, em pacientes adultos sem doença grave, com a menor dose eficaz (15 U/kg/infusão, com infusões a cada 15 dias) (55,62,78-81). Ajustes de doses para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias serão permitidos nos casos em que nenhuma resposta, conforme definido no sub-item 10.3 deste Protocolo, seja observada. Lesões irreversíveis presentes já ao início do tratamento, como osteonecrose, compressão vertebral e fibrose do fígado e do baço, não poderão ser utilizadas como parâmetros ou desfechos para cálculo das doses de início, de manutenção ou dos reajustes.

Doses iniciais de 30 U/kg a cada 15 dias são preconizadas para crianças com menos de 12 anos ou para adolescentes com idade inferior a 19 anos e que não tenham completado crescimento ósseo, conforme radiografia para determinação da idade óssea (82,83).

A utilização de doses iniciais de 60 U/kg a cada 15 dias fica recomendada somente aos casos de doença grave, independentemente da faixa etária. Todos os pacientes que estiverem fazendo uso de 60 U/kg a cada 15 dias deverão ser reavaliados a cada 6 meses nos Centros de Referência com vistas à otimização da dose. Nos pacientes com DG tipo 3, a melhora neurológica é improvável e de difícil aferição, e não pode ser considerada como critério para ajuste de dose.

Recomenda-se que as infusões sejam feitas com filtro 0,2 micra, inicialmente em um período de 2 horas, em ambiente hospitalar.

O esquema de ajuste posológico da TRE aqui preconizado baseia-se nas evidências disponíveis, juntamente com dados que comprovam sua efetividade (82). A dose de início e a dose mínima de manutenção de tratamento preconizada neste Protocolo encontram-se descritas no Quadro 1.

QUADRO 1- Doença de Gaucher: Dose de Início e de Manutenção de Tratamento com TRE

Características do paciente	Presença de doença grave*	Dose de início da enzima (U/kg/infusão a cada 15 dias)	Dose mínima de manutenção (U/kg/infusão a cada 15 dias)**
Adultos (19 anos ou mais) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento.	Não	15	15
Crianças e adolescentes (menores de 19 anos) em fase de crescimento.	Não	30	30

Adultos (19 anos ou mais) ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento.	Sim	60	15
Crianças e adolescentes (menores de 19 anos) em fase de crescimento.	Sim	60	30

* Conforme definido no item 2 Introdução, deste Protocolo.
** Os critérios para ajuste de dose estão descritos no sub-item10.3.

Inibição de síntese do substrato (ISS)

A dose de miglustate utilizada para tratamento da DG é de 100 mg, por via oral, três vezes/dia (70,71). O miglustate pode causar má digestão de carboidratos no lúmen intestinal, especialmente pela inibição da atividade alfaglicosídica das dissacaridases intestinais (principalmente sacarase, maltase e isomaltase). A lactase é apenas parcialmente afetada e em doses não fisiológicas (muito altas) de miglustate. O acúmulo de carboidratos mal digeridos no lúmen do intestino está relacionado ao influxo osmótico de água, aumento da atividade de fermentação das bactérias comensais e produção de metabólitos irritantes que levam ao aparecimento de intolerâncias gastrointestinais. Recomenda-se, portanto, que refeições com carboidratos tenham um intervalo de tempo de algumas horas da ingestão do medicamento para evitar a concomitância do miglustate e do carboidrato no lúmen intestinal e que, na semana anterior ao início do tratamento, o paciente inicie dieta pobre em carboidratos, orientada por nutricionista, e que esta seja mantida nos primeiros meses de tratamento (84). Uma semana após o início da dieta, o paciente deve iniciar com uma cápsula/dia de miglustate e aumentar gradativamente para três (em 2 semanas).

9.5 Tempo de tratamento – critérios de interrupção

O tratamento é contínuo. A interrupção deve ser considerada, se ocorrer piora do quadro clínico após 24 meses de tratamento regular e com todos os ajustes possíveis de dose e de substituição de medicamentos, e se houver baixa adesão ao tratamento (aqui definida como a ocorrência de menos de 50% das infusões previstas para um período de 6 meses, no caso das enzimas recombinantes, ou da ingestão de menos de 50% das cápsulas de miglustate previstos para um período de 6 meses; ou de menos de 50% das consultas previstas no período de um ano; ou de não-realização dos exames solicitados para monitorização da evolução da doença). Nos casos de baixa adesão, o paciente deverá ser inserido em programa educativo, de forma a garantir seu retorno imediato ao tratamento quando houver garantia de melhora da adesão.

9.6 Benefícios esperados

O objetivo do tratamento é a prevenção do desenvolvimento de novas manifestações clínicas (principalmente as irreversíveis) e da piora de lesões preexistentes (reversíveis) e a promoção de uma melhor qualidade de vida aos pacientes, e não a normalização dos parâmetros laboratoriais ou de imagem. Nesse sentido, o conceito de doença residual mínima, recentemente desenvolvido para a DG, é fundamental (85); este corresponderia não à ausência de doença, mas à ausência de atividade da doença. Sabe-se que, em geral, pacientes que fazem uso da TRE apresentam, após 3 a 12 meses de tratamento, melhora no quadro de citopenia e redução no tamanho do fígado e do baço; a resposta às manifestações ósseas, entretanto, usualmente ocorre mais tardiamente. Esta sequência temporal de eventos ainda não está bem determinada para miglustate.

10 Monitorização

A monitorização dos pacientes deve ser baseada principalmente na anamnese e no exame físico, sendo as manifestações clínicas os principais parâmetros a ditarem a necessidade de exames laboratoriais ou de imagem adicionais. A equipe de saúde deve estar atenta para a possibilidade de desenvolvimento de complicações como parkinsonismo ou neoplasias de origem hematopoética (principalmente mieloma múltiplo) nesses pacientes.

No Quadro 2 encontra-se a avaliação mínima preconizada por este Protocolo, necessária para a dispensação do medicamento (início e manutenção do tratamento). Demais avaliações não são obrigatórias, mas podem ser inseridas na dependência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes e da estrutura e condições de cada Centro de Referência.

Recomenda-se também a realização de ressonância magnética de coluna lombar e de fêmur bilateral (para cálculo do BMB - *Bone Marrow Burden*)(86), antes do início do tratamento e pelo menos a cada 5 anos, naqueles centros que dispõem de tal recurso e de profissional habilitado a fazer o cálculo do BMB. O BMB não deve ser utilizado como medida da gravidade da doença óssea do paciente, uma vez que não está demonstrada a sua correlação com desfechos clínicos como dor, mas sim, de forma prospectiva, como marcador da evolução do quadro clínico do paciente e da eficácia do tratamento.

QUADRO 2 - Doença de Gaucher: Resumo da Avaliação Mínima Recomendada*

AVALIAÇÃO	ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO	MONITORIZAÇÃO
Anamnese.	Sim	Sim
Exame físico, incluindo medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica.	Sim	Sim
Medida da atividade da beta-glicocerebrosidase.	Sim	Não
Hemograma, plaquetas.	Sim	Sim
Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, tempo de protrombina.	Sim	Sim
Ultrassonografia ou ressonância magnética de abdômen.	Sim	Somente nos casos em que for necessário o aumento da dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia detectada ao exame físico.
Densitometria óssea (a partir dos 19 anos).	Sim	Somente se houver suspeita ou necessidade de monitorização de osteoporose pré-existente.
Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos.	Sim	Fazer somente se houver piora de sintomatologia óssea.
Radiografia para determinação da idade óssea.	Sim, em crianças ou adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado.	Sim, em crianças ou adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado, ou para confirmar que adolescente está em fase de crescimento.
Dosagem de vitamina B12.	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.	Sim, na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.
Eletroforese de proteínas.**	Sim	Sim, a cada 3-5 anos em pacientes adultos.

* Radiografia de tórax, espirometria e ecocardiografia serão necessárias para demonstrar a presença de critérios de gravidade (acometimento cardíaco ou pulmonar).

** Para detecção de gamopatia policlonal, gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo.

10.1 Monitorização mínima recomendada para pacientes em tratamento

O tipo e a periodicidade das avaliações recomendadas pressupõem a ausência de intercorrências no intervalo de tempo a que se referem. Em caso de intercorrências, devem ser realizadas as intervenções cabíveis, a critério do médico assistente.

Avaliação clínica (anamnese e exame físico)

Nos primeiros 6 meses de tratamento, deve ser realizada a cada 3 meses, nos Centros de Referência, com questionamento direto sobre o estado geral de saúde e da qualidade de vida e sobre a ocorrência de dor, fadiga, fraturas, sangramentos e sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B12 (tais como fraqueza, perda de apetite, perda de peso, dificuldade em manter o equilíbrio, depressão e perda de memória). Após esse período, a avaliação clínica deve ser realizada pelo menos uma vez a cada 6 meses. Em pacientes em uso de miglustate, deve ser averiguada a ocorrência de diarreia, dor abdominal, neuropatia, tremores e perda de memória. Devem ser obrigatoriamente aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica. Em crianças e adolescentes, também deve ser aferido o estágio puberal. No caso de pacientes em uso de miglustate e de pacientes com DG tipo 3, exame neurológico deve ser incluído no exame físico.

Hemograma com contagem de plaquetas

Deve ser realizado a cada 6 meses, enquanto persistir alteração. Se houver persistência ou piora da anemia, devem ser excluídas outras causas para este achado (incluindo anemia ferropriva, verminose, hemoglobinopatia e deficiência de vitamina B12, esta última por meio da dosagem dessa vitamina). Após normalização dos níveis de hemoglobina, o hemograma poderá ser realizado anualmente. A contagem de plaquetas também poderá ser feita anualmente após a normalização dos seus valores.

Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, Tempo de protrombina

Devem ser realizados a cada 12 meses. Se houver piora destes parâmetros, devem-se excluir potenciais fatores causadores, como uso de medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) e outras doenças hepáticas. Hemocromatose hereditária deve ser excluída nos pacientes que permanecerem com ferritina acima de 1.000 ng/ml após 1 ano de tratamento específico.

Ultrassonografia ou ressonância magnética do abdômen com medida do tamanho ou do volume do fígado e do baço

É necessária para o início do tratamento e para o ajuste de dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia detectada ao exame físico. Sugere-se que seja sempre realizada por médico radiologista experiente.

Densitometria óssea

Deve ser realizada somente em pacientes adultos (acima de 19 anos) antes do início do tratamento e repetida durante o tratamento, se houver suspeita ou necessidade de monitorização de osteoporose. Não sendo detectadas alterações, a densitometria deverá ser repetida somente se surgirem manifestações clínicas ou piora de sintomatologia preexistente.

Em caso de osteoporose, deverão ser seguidas as medidas preconizadas pelo protocolo específico para osteroporose, do Ministério da Saúde.

Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em ântero-posterior e de ossos longos

Como este não é um método sensível para detecção das alterações ósseas associadas à DG, e como ressonância magnética de ossos não está disponível em todos os centros de tratamento, a radiografia de coluna vertebral, quadril e ossos longos deverá ser realizada antes do início do tratamento e repetida somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia pré-existente.

Radiografia para determinação de idade óssea

Deve ser realizada em caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado, e sempre que for necessário determinar, para ajuste de dose, se o paciente adolescente estiver em fase de crescimento. Se a idade óssea for inferior à idade cronológica, o paciente deverá ser encaminhado para avaliação endocrinológica.

Medida de vitamina B12 no plasma

Deve ser realizada na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência dessa vitamina. Se os níveis estiverem diminuídos, recomenda-se suplementar vitamina B12 na dieta.

Eletroforese de proteínas

Deve ser realizada a cada 3-5 anos em pacientes adultos, para detecção e acompanhamento de gamopatia policlonal, gamopatia e monoclonal e mieloma múltiplo, situações que ocorrem mais frequentemente na DG e que são de difícil suspeição diagnóstica com base apenas em achados de história e exame físico.

10.2 Monitorização mínima recomendada para pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos que não preenchem critérios para início de tratamento

O tipo e a periodicidade das avaliações a seguir recomendadas pressupõem a ausência de intercorrências no intervalo de tempo a que se referem. Em caso de intercorrências, devem ser realizadas as intervenções cabíveis, a critério do médico assistente.

Avaliação clínica (anamnese e exame físico)

Deve ser realizada a cada 6 meses, com questionamento direto sobre o estado geral de saúde e da qualidade de vida e sobre a ocorrência de dor, fadiga, fraturas, sangramentos e sintomas sugestivos de deficiência de vitamina B12. Devem ser obrigatoriamente aferidos peso, altura, pressão arterial e medida do tamanho do fígado e do baço com fita métrica. Em crianças e adolescentes, também deve ser aferido o estágio puberal.

Hemograma com contagem de plaquetas

Deve ser realizado a cada 6 meses.

Ferritina, AST/TGO, ALT/TGP, GGT, Tempo de protrombina

Exames devem ser feitos a cada 12 meses. Se houver piora destes parâmetros, devem ser excluídos potenciais fatores causadores, como uso de medicamentos (por exemplo, anticoncepcionais orais) e outras doenças hepáticas.

Densitometria óssea

Deve ser realizada somente em pacientes adultos (acima de 19 anos) e repetida somente no caso de surgimento de manifestações clínicas ou de piora de sintomatologia preexistente.

Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em ântero-posterior e de ossos longos

Deve ser realizada somente se surgirem manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia pré-existente.

Radiografia para determinação de idade óssea

Deve ser realizada no caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado. Se a idade óssea for inferior à idade cronológica, deve-se encaminhar o paciente para avaliação endocrinológica.

Medida de vitamina B12 no plasma

Deve ser realizada na presença de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência de vitamina. Se os níveis estiverem diminuídos, recomenda-se suplementar vitamina B12 na dieta.

Eletroforese de proteínas

Deve ser realizada a cada 3-5 anos em pacientes adultos, para detecção e acompanhamento de gamopatia

policlonal, gamopatia monoclonal e mieloma múltiplo, situações que ocorrem mais frequentemente na DG e que são de difícil suspeição diagnóstica com base apenas em achados de história e exame físico.

10.3 Resposta terapêutica

A resposta terapêutica dos índices hematológicos deverá ser avaliada por meio dos níveis de hemoglobina e plaquetas.

Em relação ao fígado e o baço, poderão ser utilizados os seguintes parâmetros:

a) tamanho de ambos os órgãos aferido por exame físico ou por exame de imagem de abdômen, conforme descrito no item 2 Introdução, deste Protocolo; ou

b) volume de ambos os órgãos aferido por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética de abdomen; ou

c) impressão de piora, estabilização ou melhora, atestada por laudo de radiologista experiente, do tamanho ou volume de ambos os órgãos.

Recomenda-se que o método utilizado para aferição no período basal (antes do início do tratamento) seja o mesmo a ser utilizado na monitorização.

Considerando-se a variabilidade dos métodos de aferição empregados para avaliação dos níveis de hemoglobina e plaquetas e tamanho e volume do fígado e baço, a melhora ou piora de tais parâmetros é definida neste Protocolo como uma variação, respectivamente, igual ou superior a 20% (para melhora dos níveis de hemoglobina e plaquetas) ou redução igual ou superior 20% (para melhora da hepatoesplenomegalia) em relação aos valores basais do início do tratamento ou em relação ao reajuste de dose. Se a variação for mantida dentro desta faixa (ou seja, entre menos 20% e mais 20%), o parâmetro será considerado estável. A piora dos níveis de hemoglobina e plaquetas é definida como uma redução de mais de 20% em relação aos valores basais do início do tratamento ou em relação ao ajuste de dose. A piora da hepatoesplenomegalia, por sua vez, é definida como um aumento superior a 20% do tamanho ou volume do fígado ou baço. Em relação à hepatoesplenomegalia, também será aceita, desde que atestada por laudo, a impressão de radiologista experiente acerca da piora, estabilização ou melhora do tamanho ou volume desses órgãos. Os demais parâmetros serão avaliados de forma subjetiva, devendo sua melhora, piora ou estabilidade ser documentada em laudo médico.

A definição de alvo terapêutico da TRE tem sido classicamente feita de modo retrospectivo, com base em opiniões de especialistas e na evolução dos pacientes tratados com imiglucerase e que estão incluídos no banco de dados do ICGGR (13,85,87). Além de o nível de evidência ser baixo, os alvos descritos são parâmetros sabidamente afetados pela TRE e não, obrigatoriamente, desfechos clinicamente significativos (por exemplo, melhora da sobrevida ou melhora neurológica não se encontram entre os alvos). Assim, devem ser usados de forma cautelosa, não se constituindo em parâmetros validados para ajuste de dose. Os alvos terapêuticos estabelecidos por Pastores *et al*. (87) encontram-se na Quadro 3.

Resposta e alvo terapêuticos não são sinônimos: a definição de resposta terapêutica utilizada neste Protocolo visa a possibilitar a determinação, em um período relativamente menor de tempo, da dose mínima clinicamente eficaz para o paciente, enquanto o alvo terapêutico é um objetivo que pode ser atingido em um período relativamente longo de tratamento. Além disso, é possível que sejam alcançados a resposta e o alvo em um dos parâmetros (nível de hemoglobina, por exemplo), mas não em outro (tamanho do fígado, por exemplo). Weinreb *et al*. (13), ao analisarem, após 4 anos, tratamento com imiglucerase, somente seis dos alvos terapêuticos estabelecidos por Pastores *et al*. (87) - níveis de hemoglobina e plaquetas, volumes hepático e esplênico, ocorrência de dor e crise óssea - em 195/1.190 pacientes com DG tipo 1 não esplenectomizados do ICGGR, mostraram que 100% dos pacientes atingem pelo menos um dos alvos estabelecidos, 99% atingem pelo menos três e 41,5% atingem os seis alvos. Além disso, tais autores sugeriram, embora não tenha sido apresentada análise estatística, que o número de alvos atingidos após 4 anos de tratamento correlaciona-se positivamente com a dose de imiglucerase recebida (os 14 pacientes que atingiram até três critérios receberam uma mediana de dose de imiglucerase de 30 U/kg/mês (o que equivaleria a 15 U/Kg/infusão), enquanto os 81 pacientes que atingiram todos os critérios receberam uma mediana de dose de 67,5 U/kg/mês (o

que equivaleria a aproximadamente 33 U/kg/infusão). Essa análise, entretanto, deveria também ter levado em conta a idade dos pacientes e o tipo e a gravidade das manifestações clínicas presentes ao início do tratamento.

QUADRO 3 - Alvos terapêuticos na doença de Gaucher

PARÂMETRO	ALVO
Anemia	• Normalizar os níveis de hemoglobina (após 12-24 meses de tratamento). • Eliminar dependência de transfusão sanguínea. • Reduzir fadiga, dispneia, angina.
Trombocitopenia	• Aumentar o número de plaquetas em níveis suficientes para prevenir sangramento espontâneo ou associado a procedimentos (após 1 ano de tratamento). • Normalizar a contagem de plaquetas em pacientes esplenectomizados. • Normalizar os níveis de plaquetas em pacientes não esplenectomizados (após 2 anos de tratamento), se os níveis pré-tratamento estavam acima de 60.000/mm^3; nos demais casos, dobrar os valores iniciais.
Hepatomegalia	• Reduzir o volume hepático em 20%-30% no primeiro ano e em 30%-45% até o quinto ano de tratamento.
Esplenomegalia	• Reduzir o volume hepático em 30%-50% no primeiro ano e em 50%-60% até o quinto ano de tratamento. • Aliviar a distensão abdominal e a saciedade precoce. • Prevenir a ocorrência de infartos esplênicos. • Eliminar hiperesplenismo.
Acometimento esquelético	• Diminuir a dor óssea (após 2 anos de tratamento). • Prevenir a ocorrência de crises ósseas, osteonecrose e colapso articular subcondral. • Aumentar a densidade mineral óssea (após 5 anos de tratamento).
Acometimento pulmonar	• Reverter a síndrome hepatorrenal e a dependência de oxigênio. • Diminuir hipertensão pulmonar. • Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida. • Evitar a deterioração rápida da doença pulmonar e a morte súbita. • Evitar a doença pulmonar.
Crescimento	• Normalizar o crescimento (após 3 anos de tratamento). • Promover o início normal da puberdade.
Qualidade de vida	• Melhorar a funcionalidade e a qualidade de vida aferida por questionários validados.

Adaptado de Pastores *et al*.(87)

Pacientes sem doença grave

A resposta clínica ao tratamento para estes pacientes é definida neste Protocolo como a presença de pelo menos um dos critérios abaixo, desde que transcorridos pelo menos 6 meses do início do tratamento ou do aumento da dose da enzima e que não tenha havido piora de qualquer um destes critérios:

- qualquer aumento dos níveis de hemoglobina (desde que de acordo com o sub-item 10.3 deste Protocolo);
- qualquer aumento da contagem de plaquetas (desde que de acordo com o sub-item 10.3 deste Protocolo);
- qualquer redução do tamanho do fígado (desde que de acordo com o sub-item 10.3 deste Protocolo);
- qualquer redução do tamanho do baço (desde que de acordo com o sub-item 10.3 deste Protocolo);

- redução das dor óssea;
- redução do sangramento;
- aumento da capacidade funcional; ou
- melhora da qualidade de vida.

Pacientes com doença grave

Em pacientes com doença grave, a resposta clínica ao tratamento é definida como o desaparecimento de todos os critérios de gravidade presentes no paciente, e que se encontram abaixo relacionados:

- sintomas gerais incapacitantes - dor óssea não decorrente de lesão óssea irreversível (tais como osteonecrose, osteoesclerose e compressão vertebral), dor abdominal, fadiga, limitação funcional aeróbica caracterizada por dispneia aos médios ou grandes esforços, ou caquexia;
- contagem de plaquetas igual ou abaixo de 20.000/mm^3;
- contagem de plaquetas entre 20.000 e 50.000/mm^3 associada a episódios recorrentes de sangramento. Tais episódios devem ser clinicamente significativos e secundários à DG, devendo ser comprovados por laudo médico;
- níveis de hemoglobina abaixo de 8 g/dL;
- necessidade de transfusão sanguínea;
- acometimento hepático (aumento de, no mínimo, duas vezes os níveis de AST/TGP e ALT/TGO ou prolongamento do tempo de protrombina (menor de 70% em relação ao controle), tendo sido descartadas hepatites infecciosas, uso de medicamentos como anticoncepcionais e anti-inflamatórios não esteroides como causa dessas alterações;
- acometimento cardiopulmonar clinicamente significativo, evidenciado por meio de ecocardiografia e radiografia simples ou espirometria, secundário à DG; e
- ocorrência de fraturas ósseas espontâneas ou associadas a trauma mínimo.

Ajustes de dose

Considerando-se os pacientes em TRE, assim que a resposta clínica for atingida a dose da enzima deverá ser gradualmente diminuída. Caso ocorra piora clínica em um intervalo mínimo de 6 meses após o início do tratamento ou ajuste da dose (conforme definido no sub-item 10.3 deste Protocolo), a dose da enzima poderá ser gradualmente aumentada (até um máximo de 60 U/kg/infusão). Se os parâmetros forem mantidos estáveis após 6 meses do ajuste da dose que sucedeu a resposta clínica, a dose da enzima poderá ser novamente diminuída. Os ajustes deverão ser feitos até ser determinada a dose mínima de manutenção eficaz para cada indivíduo. Não havendo resposta adequada, desde que excluídas outras causas para tanto, ajustes até a dose limite superior (60 U/kg/infusão) deverão ser decididos no Centro de Referência.

A redução de dose pode ser individualizada e imediata para a dose que o médico assistente considerar adequada, uma vez que não existem justificativas que embasem uma redução lenta e gradual. O aumento da dose deverá ocorrer nesta sequência: de 15 U/kg/infusão para 30 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses; depois, para 45 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses; e, posteriormente, para 60 U/kg/infusão a cada 15 dias durante um intervalo mínimo de 6 meses. Cada ajuste, portanto, deve ter um intervalo mínimo de 6 meses. A dose máxima de enzima recombinante permitida por este Protocolo é de 60 U/kg/infusão a cada 15 dias.

Portanto, hemograma, plaquetas, estimativa do tamanho do fígado e do baço e questionamento sobre dor óssea, sangramento, capacidade funcional e qualidade de vida deverão ser realizados no período basal, antes do reajuste de doses e a cada 6 meses de tratamento até a sua normalização. Após a normalização dos parâmetros laboratoriais, eles deverão ser pesquisados a cada 12 meses.

Substituição de enzimas

Uma vez iniciada a TRE com um medicamento, recomenda-se que não ocorra a sua substituição, salvo nas seguintes situações:

a) reação de hipersensibilidade mediada por IgE ou reação grave, de acordo com o julgamento do médico assistente, a alguma das enzimas disponíveis;

b) não havendo resposta adequada, desde que excluídas outras causas para tanto, e tendo ocorrido uso da mesma enzima até a dose limite superior (60 U/kg/infusão) por pelo menos 6 meses, é possível a substituição do tipo de enzima a ser administrada, a critério médico; ou

c) doença estável com imiglucerase ou alfavelaglicerase em paciente com idade igual ou superior a 18 anos, e possibilidade de troca por alfataliglicerase, a critério médico.

10.4 EVENTOS ADVERSOS

Terapia de reposição enzimática (TRE)

Os principais eventos adversos associados à TRE são as reações à infusão (hiperemia, prurido, febre), geralmente de leve intensidade e reversíveis com o uso de anti-histamínicos, corticosteroides e antitérmicos, ou com o aumento da velocidade de infusão. É possível que haja variação em relação à taxa de eventos adversos entre as três enzimas recombinantes disponíveis. A causa dessa variação é alvo de debate, podendo ser causada tanto pelos diferentes padrões de glicosilação das enzimas existentes, quanto por diferentes graus de tendência à floculação. Entretanto, isto é difícil de ser aferido na literatura existente, seja pela falta de estudos, seja pela heterogeneidade na captura, e na definição e descrição dos eventos. Mesmo em relação aos dados de soroconversão, que são apresentados de maneira mais uniforme, deve haver certa cautela na interpretação, uma vez que os ensaios utilizados nos estudos são diferentes e não são comercialmente disponíveis. A imiglucerase é a enzima mais bem estudada em relação a este tópico, e 1,5% dos pacientes apresentam reações a infusão (88).

Dessa forma, frisa-se que qualquer uma das enzimas pode estar associada à ocorrência de reações à infusão, especialmente no início do tratamento. A realização de infusões em locais diversos de hospitais ou ambulatórios deve ser discutida caso a caso, ter o aval do médico assistente e estar condicionada à presença de profissional treinado no preparo do medicamento, na sua aplicação e no tratamento imediato de reações que porventura possam ocorrer.

Recomenda-se a comunicação de ocorrência de eventos adversos à ANVISA. Se houver evento adverso associado à TRE, deve ser discutida a possibilidade de uso de pré-medicação ou diminuição da velocidade nas próximas infusões, ou mesmo troca da enzima. Não existe um regime padrão de pré-medicação, podendo ser utilizados corticoides, anti-histamínicos e antitérmicos. A ocorrência de hipersensibilidade mediada por IgE a uma das enzimas indica a necessidade de suspensão do tratamento com o medicamento desencadeador; neste caso, o paciente, a critério médico, pode reiniciar o tratamento com outra enzima incluída neste Protocolo ou iniciar a ISS.

Inibição de síntese do substrato (ISS)

Os eventos adversos mais comumente associados ao uso de miglustate são perda de peso (60%), eventos gastrointestinais (acima de 80%) e tremores (30%). Tais eventos provocam a suspensão do medicamento em 20%-30% dos casos (71-74). Dor abdominal, diarreia e flatulência podem ser controladas por meio de dieta específica e de uso concomitante de agentes antidiarreicos. Neuropatia periférica e disfunção cognitiva são também relatadas, mas a associação causal com o uso de miglustate ainda não está estabelecida.

Segundo relatório da EMA, estudos pré-clínicos demonstram que o miglustate predispõe à catarata e ao desenvolvimento de tumores (pelo menos de testículo e de intestino), assim como prejudica a espermatogênese e os parâmetros espermáticos, reduzindo a fertilidade. Inexistem dados em gestantes, mas em animais parece haver toxicidade reprodutiva, incluindo distocia. O miglustate não mostrou potencial mutagênico ou clastogênico nos testes-padrão de genotoxicidade.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Doentes de Gaucher devem ser atendidos em centro de referência, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a monitorização

do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Em função da possibilidade de ocorrência de reações alérgicas, a TRE deve ser preferencialmente realizada em ambiente hospitalar, com o uso de bombas de infusão e de filtros, sob supervisão médica, em Centros de Referência. Após 6 meses de tratamento, a critério do médico do Centro de Referência, as infusões dos pacientes que não apresentaram reações à infusão e que não fazem uso de pré-medicação poderão ser realizadas, de forma supervisionada e após treinamento da equipe envolvida, em local mais próximo da residência do paciente ou mesmo, na impossibilidade total do seu comparecimento, na sua residência (89-91).

O aumento das doses e a substituição do tipo de enzima a ser infundida dependerá de avaliação do Centro de Referência e deverá requerer laudo médico e exames demonstrando, no início do tratamento, piora ou ausência de resposta clínica.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991;324(21):1464-70.
2. Beutler E. Modern diagnosis and treatment of Gaucher's disease. Am J Dis Child. 1993;147(11):1175-83.
3. Beutler E GG. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. In: Scriver CR JJ, Gavert G, Englis MR, McCurdy P,, editor.: Gaucher Disease; 2001. p. 3635-68.
4. The Merck <st1:verbetes style="text-align: justify; text-indent: 1cm;">Manual of Diagnosis and Therapy. Section 2: Endocrine and Metabolic Disorders. chap.16: Hypolipidemia and Lipidoses,1999. 1999.
5. Moscicki RA, Taunton-Rigby A. Treatment of Gaucher's disease. N Engl J Med. 1993;328(21):1564; author reply 7-8.
6. Mistry P, A Z. Type 1 Gaucher Disease. In: Futerman AH, Zimran A. 2007. p. 155-73.
7. Beutler E, Kuhl W, Matsumoto F, Pangalis G. Acid hydrolases in leukocytes and platelets of normal subjects and in patients with Gaucher's and Fabry's disease. J Exp Med. 1976;143(4):975-80.
8. Beutler E, Kuhl W, Trinidad F, Teplitz R, Nadler H. Beta-glucosidase activity in fibroblasts from homozygotes and heterozygotes for Gaucher's disease. Am J Hum Genet. 1971;23(1):62-6.
9. Grabowski GA, Leslie N, Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years. Blood Rev. 1998;12(2):115-33.
10. Zimran A, Sorge J, Gross E, Kubitz M, West C, Beutler E. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. Lancet. 1989;2(8659):349-52.
11. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. Medicine (Baltimore). 1992;71(6):337-53.
12. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. Haematologica. 2008;93(8):1211-8.
13. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. Genet Med. 2010;12(1):44-51.
14. Kallish S, Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. Eur J Pediatr. 2013;172(1):39-43.
15. Davies EH, Surtees R, DeVile C, Schoon I, Vellodi A. A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):768-82.
16. JB W. Interpretation of Diagnostic Tests. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
17. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child. 1976;51(3):170-9.
18. http://www.abeso.org.br/pagina/393/curvas-de-crescimento-da-oms-de-2006-e-2007%C2%A0.shtml.

19. WHO child growth standards 2007 [citado: 17 jun 2011]. Disponível em: http://nutricao.saude.gov.br/sisvan.php?conteudo=curvas_cresc_oms.
20. Setian N, Kuperman H, T d, D D VD. Critical analysis of final height prediction. Arq Bras Endocrinal Metab [Internet].2013. p. 47-6.
21. GM P. Alfavelaglicerase, a human recombinant glucocerebrosidase enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. Curr Opin Investig Drugs. 2010:472-8.
22. Pastores GM, DA. H. Gaucher Disease [atualizado: 13 mar 2008; citado: 06 ago 2010]. Disponível em www.geneclinics.org. 2010.
23. Goldim MP, Garcia Cda S, de Castilhos CD, Daitx VV, Mezzalira J, Breier AC, et al. Screening of high-risk Gaucher disease patients in Brazil using miniaturized dried blood spots and leukocyte techniques. Gene. 2012;508(2):197-8.
24. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. 2011;118(22):5767-73.
25. Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Blood Cells Mol Dis. 2014;53(4):253-60.
26. van Dussen L, Zimran A, Akkerman EM, Aerts JM, Petakov M, Elstein D, et al. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2013;50(3):206-11.
27. Martins AM, Valadares ER, Porta G, Coelho J, Semionato Filho J, Pianovski MA. Recommendations on diagnosis, treatment, and monitoring for Gaucher disease. J Pediatr. 2009.
28. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;156(1):3-8.
29. CERAZYME: imiglucerase. Cambridge (MA-EUA): Genzyme Corporation [bula de medicamento].
30. UPLYSO: alfataliglicerase. Karmiel (ISR): Protalix Biotherapeutics [bula de medicamento].
31. VPRIV: alfavelaglicerase. Cambridge (MA-EUA): Shire Human Genetics Therapies Inc. [bula de medicamento].
32. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(4):968-75.
33. Sekijima Y, Ohashi T, Ohira S, Kosho T, Fukushima Y. Successful pregnancy and lactation outcome in a patient with Gaucher disease receiving enzyme replacement therapy, and the subsequent distribution and excretion of imiglucerase in human breast milk. Clin Ther. 32. United States2010. p. 2048-52.
34. Dornelles AD, de Oliveira Netto CB, Vairo F, de Mari JF, Tirelli KM, Schwartz IV. Breastfeeding in Gaucher disease: is enzyme replacement therapy safe? Clin Ther. 2014;36(6):990-1.
35. Sánchez-Ollé G, Duque J, Egido-Gabás M, Casas J, Lluch M, Chabás A, et al. Promising results of the chaperone effect caused by imino sugars and aminocyclitol derivatives on mutant glucocerebrosidases causing Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2009;42(2):159-66.
36. Schiffmann R, Fitzgibbon EJ, Harris C, DeVile C, Davies EH, Abel L, et al. Randomized, controlled trial of miglustat in Gaucher's disease type 3. Ann Neurol. 2008;64(5):514-22.
37. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzchaki M, Lahad A, Abrahamov A, Zimran A. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. Blood Cells Mol Dis. 1996;22(2):104-11; discussion 12-4.
38. Tekoah Y, Tzaban S, Kizhner T, Hainrichson M, Gantman A, Golembo M, et al. Glycosylation and functionality of recombinant beta-glucocerebrosidase from various production systems. Biosci Rep. 2013;33(5).
39. Brumshtein B, Salinas P, Peterson B, Chan V, Silman I, Sussman JL, et al. Characterization of gene-activated human acid-beta-glucosidase: crystal structure, glycan composition, and internalization into macrophages. Glycobiology. 2010;20(1):24-32.
40. Van Patten SM, Hughes H, Huff MR, Piepenhagen PA, Waire J, Qiu H, et al. Effect of mannose chain length on targeting of glucocerebrosidase for enzyme replacement therapy of Gaucher disease. Glycobiology. 2007;17(5):467-78.
41. Berger J, Stirnemann J, Bourgne C, Pereira B, Pigeon P, Heraoui D, et al. The uptake of recombinant glucocerebrosidases by blood monocytes from type 1 Gaucher disease patients is variable. Br J Haematol. 2012;157(2):274-7.
42. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. Am J Hematol. 2013;88(3):179-84.
43. Zimran A, Pastores GM, Tylki-Szymanska A, Hughes DA, Elstein D, Mardach R, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. Am J Hematol. 2013;88(3):172-8.

44. van Dussen L, Cox TM, Hendriks EJ, Morris E, Akkerman EM, Maas M, et al. Effects of switching from a reduced dose imiglucerase to velaglucerase in type 1 Gaucher disease: clinical and biochemical outcomes. Haematologica. 2012;97(12):1850-4.
45. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. Ann Intern Med. 1995;122(1):33-9.
46. International Collaborative Gaucher Group Registry. Dosage Regimens of Alglucerase in Gaucher Disease: A Comparison on the Rate and External of Clinical Response.1995:[1-11 pp.].
47. Beutler E. Treatment regimens in Gaucher's disease. Lancet. 346. England1995. p. 581-2.
48. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. Lancet. 1995;345(8963):1479-80.
49. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. J Inherit Metab Dis. 2009;32(5):660-4.
50. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Meyer A, Zimran A. Low-dose low-frequency imiglucerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with type I Gaucher disease. QJM. 1998;91(7):483-8.
51. Sidransky E, Ginns EI, Westman JA, Ehmann WC. Pathologic fractures may develop in Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. Am J Hematol. 1994;47(3):247-9.
52. Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, Horev G, Frish A, Zaizov R. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 1998;24(3):296-302.
53. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. Baillieres Clin Haematol. 1997;10(4):751-63.
54. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Jama. 1996;275(7):548-53.
55. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. Pediatrics. 1995;96(4 Pt 1):629-37.
56. Piran S, Amato D. Gaucher disease: a systematic review and meta-analysis of bone complications and their response to treatment. J Inherit Metab Dis. 2010;33(3):271-9.
57. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. Mol Genet Metab. 2009;96(4):164-70.
58. International Collaborative Gaucher Group Registry. Canadian annual report. Gaucher registry; 1999.
59. Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brady RO, et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type I Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2000;26(4):285-90.
60. Beutler E. Dosage-response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy. Blood Cells Mol Dis. 2000;26(4):303-6.
61. Deegan P. Gaucher disease: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis [atualizado em 16 de outubro de 2013; acesso em 28 de outubro de 2013]. Disponível em: http://www.uptodate.com/home/index.html.
62. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. J Pediatr. 2004;144(1):112-20.
63. Deegan P. Gaucher disease: Treatment [atualizado em 16 de outubro de 2013; acesso em 28 de outubro de 2013]. Disponível em: http://www.uptodate.com/home/index.html.
64. de Fost M, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. Blood. 2006;108(3):830-5.
65. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Health Technol Assess. 2012;16(39):1-543.
66. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. Am J Hematol. 2013;88(3):166-71.
67. Pastores GM, Barnett NL. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. Expert Opin

Emerg Drugs. 2005;10(4):891-902.
68. DRUGDEX® System. MICROMEDEX® Healthcare Series. Thomson Healthcare. [Citado 20 ago 2010].Disponível em: http://www.thomsonhc.com/home/dispatch.
69. Jeyakumar M, Butters TD, Cortina-Borja M, Hunnam V, Proia RL, Perry VH, et al. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(11):6388-93.
70. Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van Weely S, Hrebícek M, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. Lancet. 2000;355(9214):1481-5.
71. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2002;28(2):127-33.
72. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2004;27(6):757-66.
73. Pastores GM, Barnett NL, Kolodny EH. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. Clin Ther. 2005;27(8):1215-27.
74. Giraldo P, Latre P, Alfonso P, Acedo A, Alonso D, Barez A, et al. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naïve or previously treated patients with type 1 Gaucher's disease. Haematologica. 2006;91(5):703-6.
75. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. Blood. 2007;110(7):2296-301.
76. Giraldo P, Alfonso P, Atutxa K, Fernández-Galán MA, Barez A, Franco R, et al. Real-world clinical experience with long-term miglustat maintenance therapy in type 1 Gaucher disease: the ZAGAL project. Haematologica. 2009;94(12):1771-5.
77. Kuter DJ, Mehta A, Hollak CE, Giraldo P, Hughes D, Belmatoug N, et al. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. Blood Cells Mol Dis. 2013;51(2):116-24.
78. Eng CM, Firth HV, MM. T. Genetics; clinical manifestations; and diagnosis of Gaucher disease [atualizado em 15 de janeiro de 2009; acesso em 06 de agosto de 2010]. Disponível em: http://www.uptodate.com/home/index.html.
79. MR R. Drugs facts and comparisons. Comparisons tESLFa, editor2001.
80. P W. Montvale: Medical Economics Company. 55th Edition ed2001.
81. Krug BC, Schwartz IVD, de Oliveira FL, Alegra T, Campos NL T, LA o. The Management of Gaucher Disease in Developing Countries: A Successful Experience in Southern Brazil. Public Health Genomics. 2010:27-33.
82. Brunel-Guitton C, Rivard GE, Galipeau J, Alos N, Miron MC, Therrien R, et al. Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: what should we use as maintenance dosage? Mol Genet Metab. 2009;96(2):73-6.
83. Quijada Fraile P, Martin Hernandez E, Teresa Garcia-Silva M. [Clinical outcomes of 2 pediatric patients with Gaucher's disease in enzyme replacement therapy for 9 years]. Med Clin (Barc). 2011;137 Suppl 1:43-5.
84. Amiri M, Naim HY. Miglustat-induced intestinal carbohydrate malabsorption is due to the inhibition of alpha-glucosidases, but not beta-galactosidases. J Inherit Metab Dis. 2012;35(6):949-54.
85. Di Rocco M, Andria G, Bembi B, Carubbi F, Giona F, Giuffrida G, et al. Minimal disease activity in Gaucher disease: criteria for definition. Mol Genet Metab. 2012;107(3):521-5.
86. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging--initial experience. Radiology. 2003;229(2):554-61.
87. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
88. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2007;90(2):157-63.
89. Zimran A, Hollak CE, Abrahamov A, van Oers MH, Kelly M, Beutler E. Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy for Gaucher disease: an international collaborative study of 33 patients. Blood. 1993;82(4):1107-9.
90. Hughes DA, Mlilligan A, Mehta A. Home therapy for lysosomal storage disorders. Br J Nurs. 2007;16(22):1384, 6-9.
91. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? Br J Nurs. 2006;15(6):330-3.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Alfataliglicerase, Imiglucerase, Alfavelaglicerase, Miglustate

Eu,_____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **alfataliglicerase, imiglucerase, alfavelaglicerase ou miglustate,** indicados para o tratamento da **Doença de Gaucher.**

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

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

- melhora do cansaço (melhora dos quadros de anemia), e dos sangramentos (pela melhora do quadro de trombocitopenia);
- diminuição do tamanho do fígado e do baço;
- prevenção de fraturas;
- melhora da qualidade de vida.

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

- na gravidez: estudos em animais com **imiglucerase** e **alfavelaglicerase** não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em mulheres grávidas. O risco para o bebê é muito improvável; entretanto o médico deve avaliar se os benefícios são maiores do que os riscos. **Miglustate** é contraindicado durante a gravidez; também as mulheres em idade fértil devem evitar a gestação 90 dias após a suspensão do tratamento. Durante o uso do medicamento e até 90 dias após sua a suspensão os homens devem proteger-se para evitar a geração de filhos;
- não há informações nos estudos clínicos com a **alfataliglicerase** que relatem problemas durante a gestação para a mãe ou ao bebê; estudos continuam sendo realizados;
- na amamentação: não se sabe se a **alfataliglicerase, imiglucerase e alfavelaglicerase** são excretados no leite materno, portanto, durante a amamentação, o médico deve avaliar se os benefícios são maiores do que os riscos; o miglustate é contraindicado na amamentação;
- efeitos adversos mais comuns para **imiglucerase** e **alfavelaglicerase**: dor de cabeça e reações alérgicas (que incluem vermelhidão, coceira, tosse, sensação de formigamento, dor no peito, falta de ar e diminuição da pressão arterial); outros eventos já relatados incluem dor abdominal, sensação de calor, dores nas articulações, tonturas e irritação da pele;
- efeitos adversos mais comuns para **miglustate**: perda de peso, diminuição do apetite, tremores, tonturas, dor de cabeça, cãibras nas pernas, náusea, vômitos, diarreia, prisão de ventre e gases;
- efeitos adversos mais comuns para **alfataliglicerase**: hipersensibilidade, dor de cabeça e coceiras;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula.

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

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

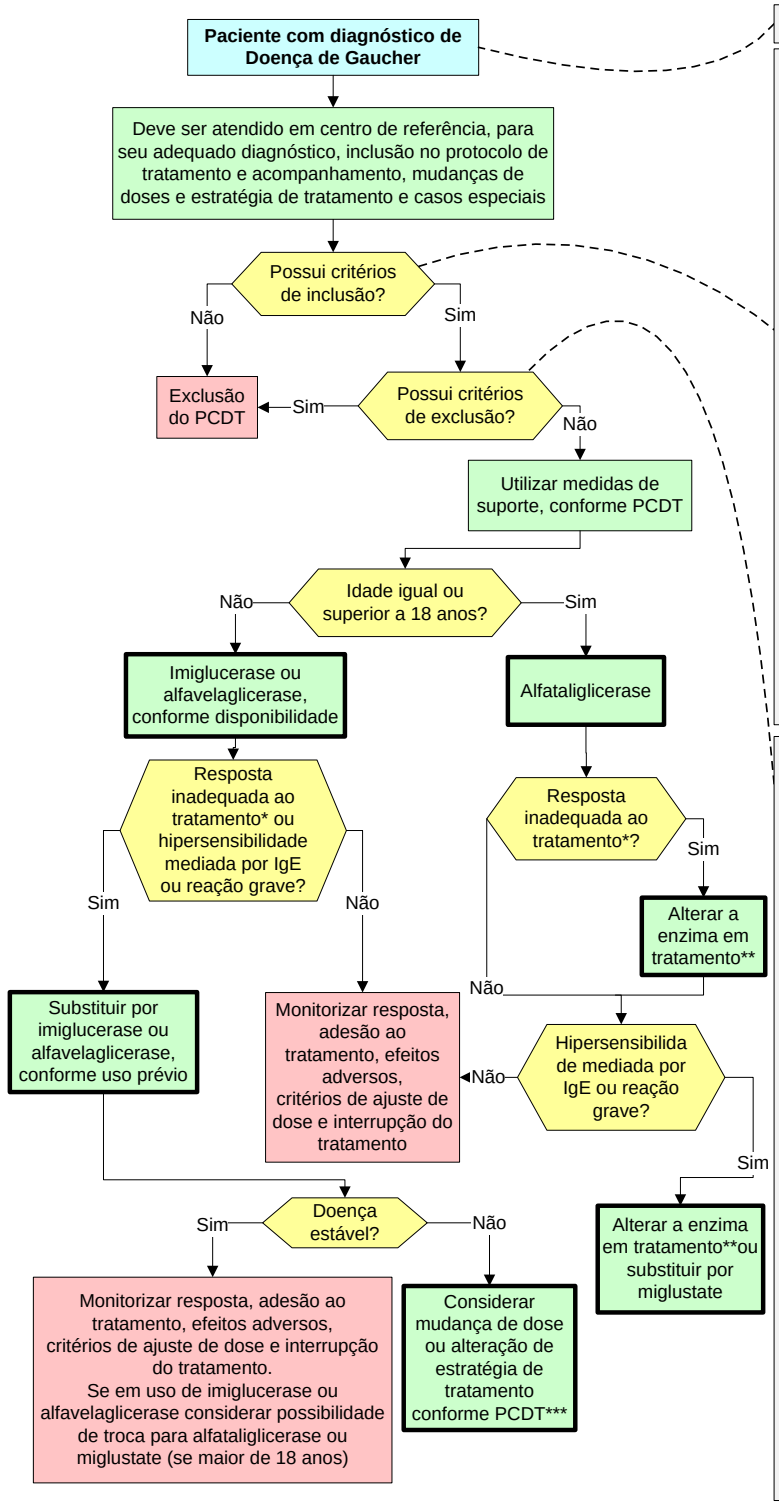
( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:
( ) alfataliglicerase
( ) imiglucerase
( ) alfavelaglicerase
( ) miglustate

<table>
<tr><td colspan="3">Local: Data:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do paciente:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documento de identificação do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">_____
Assinatura do paciente ou do responsável legal</td></tr>
<tr><td>Médico responsável:</td><td>CRM:</td><td>UF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">_____
Assinatura e carimbo do médico
Data:_____</td></tr>
</table>

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 Gaucher



Diagnóstico: clínico + laboratorial

Critérios de inclusão:

- ✓ diagnóstico clínico da Doença de Gaucher (DG) tipo 1 ou 3. Para o tipo 3, excluir causas secundárias dos sinais neurológicos, via avaliação clínica com especialista
- ✓ diagnóstico bioquímico ou genético de DG, conforme item 4 do PCDT e
- ✓ presença de um dos seguintes critérios:
  - anemia, de acordo com faixa etária e sexo;
  - plaquetopenia abaixo de 50.000/mm^3;
  - sangramento espontâneo ou por trauma mínimo, excluídas outras causas;
  - hepatomegalia ou esplenomegalia moderadas ou maciças;
  - sinais radiológicos de acometimento esquelético reversível com TRE ou ISS;
  - sintomas gerais incapacitantes;
  - crescimento inapropriado conforme PCDT;
  - acometimento do coração ou pulmão, atribuível a doença;
  - mieloma múltiplo;
  - esplenectomia;
  - acometimento hepático, conforme PCDT;
  - DG tipo 3

Critérios de exclusão:

Para TRE:

- ✓ DG tipo 2
- ✓ DG assintomática
- ✓ DG oligossintomática, ou seja, pacientes que não apresentem quaisquer dos critérios menores (item 5.1 do PCDT)
- ✓ reação de hipersensibilidade a algum dos componentes da fórmula

Para alfataliglicerase também:

- ✓ idade inferior a 18 anos
- ✓ reação de hipersensibilidade a cenoura

Para imiglucerase e alfavelaglicerase também:

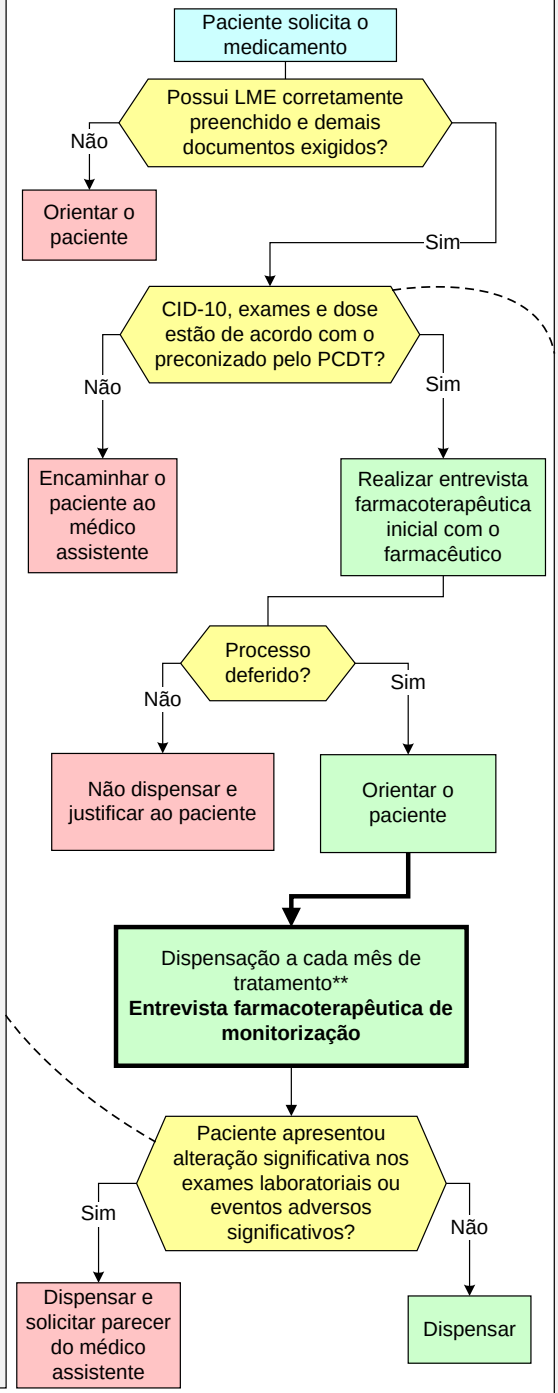
- ✓ pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, virgens de tratamento

Para ISS (miglustate):

- ✓ DG tipo 2
- ✓ gestação
- ✓ lactação
- ✓ idade inferior a 18 anos
- ✓ reação de hipersensibilidade a algum dos componentes do medicamento
- ✓ de acordo com julgamento médico, pouca possibilidade de aderir às modificações dietéticas necessárias para o início do tratamento
- ✓ a critério médico, alteração de hábitos intestinais devido a parasitoses, doença celíaca, hipolactasia, entre outros

* Resposta inadequada ao tratamento deverá ser confirmada após exclusão de outras causas e após ocorrência de uso da mesma enzima até a dose limite superior (60 U/kg/infusão) por pelo menos 6 meses.
** Em caso de nova falha de resposta ao tratamento, hipersensibilidade mediada por IgE ou reação grave a segunda enzima utilizada, pode-se fazer uso da terceira opção de enzima.
*** Nos casos de baixa adesão ao tratamento, o paciente deverá ser inserido em programa educativo.

Fluxograma de Dispensação de Alfataliglicerase, Alfavelaglicerase, Imiglucerase e Miglustate
Doença de Gaucher



Exames necessários para monitorização:

- ✓ Ferritina, ALT, AST, GGT e tempo de protrombina. **Periodicidade:** a cada 12 meses.
- ✓ Hemograma e plaquetas. **Periodicidade:** a cada 6 meses, enquanto persistir alteração. Após normalização da hemoglobina, realizar anualmente.
- ✓ Laudo com parecer sobre exame neurológico (no caso de pacientes em uso de miglustate e de pacientes com DG tipo 3)
- ✓ Ultrassonografia ou ressonância magnética de abdômen com medida do tamanho ou do volume do fígado e do baço. **Periodicidade:** no caso de aumento da dose da enzima por piora da hepatoesplenomegalia.
- ✓ Densitometria óssea (a partir dos 19 anos). **Periodicidade:** em caso de suspeita ou necessidade de monitorização de osteoporose preexistente. Não havendo alterações, repetir somente se surgirem manifestações clínicas ou piora de sintomatologia pre-existente;
- ✓ Radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos. **Periodicidade:** em caso de manifestações clínicas sugestivas de doença óssea ou piora de sintomatologia pré-existente.
- ✓ Radiografia para determinação da idade óssea para crianças ou adolescentes. **Periodicidade:** em caso de atraso ou parada de crescimento, ou de desenvolvimento puberal atrasado, e sempre que for necessário determinar, para ajuste de dose, se o paciente adolescente estiver em fase de crescimento.
- ✓ Dosagem de vitamina B12. **Periodicidade:** em caso de qualquer tipo de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência.
- ✓ Eletroforese de proteínas. **Periodicidade:** a cada 3-5 anos em pacientes adultos.

** Administrar os medicamentos de TRE, pelo menos durante os primeiros 6 meses de tratamento no centro de referência. Após esse período, pode ser considerada a possibilidade de transferência das infusões para um local mais próximo da residência do paciente e que apresente as condições mínimas necessárias para o armazenamento do medicamento, realização de infusões e atendimento de intercorrências.

CID-10: E75.2

Exames:

- ✓ aferição do tamanho do fígado e baço
- ✓ beta-glicocerebrosidase (em casos duvidosos realizar beta-glicocerebrosidase em fibroblastos ou a análise do gene GBA1)
- ✓ hemograma e plaquetas
- ✓ ferritina, ALT, AST, GGT, tempo de protrombina
- ✓ ultrassonografia ou ressonância magnética de abdômen
- ✓ densitometria óssea (a partir dos 19 anos)
- ✓ radiografia de coluna vertebral em perfil, quadril em anteroposterior e de ossos longos
- ✓ eletroforese de proteínas
- ✓ radiografia para determinação da idade óssea (crianças ou adolescentes com atraso ou parada de crescimento, ou com desenvolvimento puberal atrasado)
- ✓ dosagem de vitamina B12 (em caso de anemia ou de manifestações clínicas sugestivas de deficiência)

Para alfataliglicerase, alfavelaglicerase, imiglucerase, também:

- ✓ exame que comprove acometimento esquelético reversível*
- ✓ ecocardiografia, radiografia de tórax ou espirometria*

* Exames não obrigatórios. Serão necessários para comprovar um dos critérios menores.

Para miglustate, também:

- ✓ B-HCG.

Dose:

Para alfataliglicerase, alfavelaglicerase, imiglucerase:

- ✓ pacientes adultos ou adolescentes que já ultrapassaram a fase de crescimento sem doença grave: iniciar com 15 U/kg/infusão, com infusões a cada 15 dias. Em caso de nenhuma resposta, ajustar para 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias. Dose mínima de manutenção será de 15 U/kg/infusão, a cada 15 dias, IV.
- ✓ pacientes com menos de 19 anos sem crescimento ósseo completo: iniciar com 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias. Dose mínima de manutenção será de 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias, IV.
- ✓ pacientes com doença grave: iniciar com 60 U/kg/infusão, a cada 15 dias. Dose mínima de manutenção será de 30 U/kg/infusão, a cada 15 dias, exceto para os que já passaram pela fase de crescimento que utilizarão no mínimo 15 U/kg/infusão, a cada 15 dias, IV

Para miglustate:

- ✓ 100 mg, 3 vezes/dia, VO.

Ficha Farmacoterapêutica
Doença de Gaucher

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐F ☐M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Qual tipo da doença?
☐ tipo 1 (forma não neuropática)
☐ tipo 3 (forma neuropática subaguda)

2.2 Qual idade do aparecimento dos primeiros sintomas e quais?
_____
_____
_____

2.3 Qual idade do diagnóstico? _____

2.4 Possui outros familiares com doença de Gaucher?
☐ não
☐ sim → Qual grau de parentesco?_____

2.5 Consanguinidade na família?
☐ não
☐ sim → Entre quais familiares?_____

2.6 Faz uso de métodos anticoncepcionais?
☐ não → Não dispensar temporariamente e encaminhar o paciente ao atendimento ginecológico (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
☐ sim → Dispensar. Quais? _____

2.7 Teste de gravidez (b-HCG) negativo?
☐ não → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
☐ sim → Dispensar

2.8 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais?_____

2.9 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.10 Apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____

3 Monitorização do tratamento

Exames laboratoriais*

	Inicial					
Data prevista						
Data realizada						
Hemoglobina						
Plaquetas						
Leucócitos						
TGO/AST						
TGP/ALT						
GGT						
Ferritina						
Bilirrubinas						
TP						
Vit B12						
Eletroforese de proteínas						
Ativ da betaglicocerebrosidade						

* a periodicidade dos exames varia conforme manifestações e vigência ou não do tratamento

Exames de imagem

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
US ou RM abdomen							
Tamanho do fígado (medida por fita métrica)							
Tamanho do baço (medida por fita métrica)							

RM= ressonância magnética, US= ultrassonografia
* a periodicidade dos exames varia conforme manifestações e vigência ou não do tratamento

Raio X de ossos (descrever ossos e alteração)
* quando necessário incluir Rx para determinação da idade óssea

Data	Ossos/Alteração

3.1 Apresentou anemia persistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente. Deve-se excluir outras causas de anemia (ferropriva, deficiência de vit B12, verminose) (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Para pacientes até 18 anos: desenvolvimento puberal adequado?
não → Dispensar e encaminhar o paciente para avaliação endocrinológica (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
sim → Dispensar

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.3.1

3.3.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente

Doença de Gaucher

☐ **Alfataliglicerase** ☐ **Alfavelaglicerase** ☐ **Imiglucerase**

☐ **Miglustate**

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença causada pela falta da produção de uma substância chamada glicocerebrosidase (enzima), que quebra um tipo de gordura dentro das células. Como não há esta quebra, a gordura fica acumulada, gerando vários problemas para o organismo.
- Pode ocorrer anemia, sangramentos, manchas roxas, dores nas pernas, aumento do abdômen, problemas nos ossos, cansaço, fraqueza, entre outros.

2 Medicamento

- Os medicamentos não curam a doença, mas melhoram os sintomas, melhorando assim a qualidade de vida. Também previne o aparecimento de novas manifestações da doença.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- **Alfataliglicerase, alfavelaglicerase e imiglucerase** são as opções injetáveis disponíveis para tratamento da doença da Gaucher. Todos possuem a mesma via de administração (endovenosa). Devem ser aplicados, preferencialmente, em ambiente hospitalar, com uso de bombas de infusão e de filtros.
- **Miglustate** deve ser usado pela via oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água.
  - Recomenda-se que as refeições que contenham carboidratos (pães, massas, arroz, cereais, frutas, entre outros) tenham um intervalo de tempo de algumas horas da ingestão do medicamento para evitar reações desagradáveis (diarreia, gases, por exemplo)
  - Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário. Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 Reações desagradáveis

- **Alfataliglicerase, alfavelaglicerase e imiglucerase:** estes medicamentos tem o mesmo perfil de reações desagradáveis, tais como dor de cabeça e coceiras. Podem ocorrer também reações alérgicas com aparecimento de vermelhidão, tosse, dor no peito, falta de ar e formigamentos. Se durante a infusão do medicamento sentir algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se imediatamente com a enfermeira e o médico.
- **Miglustate:** apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como perda de peso, diminuição do apetite, tremores, tonturas, dor de cabeça, cãibras nas pernas, diarreia, náuseas, vômitos, prisão de ventre e gases.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 Uso de outros medicamentos

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

7 Realização dos exames de laboratório

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

8 Outras informações importantes

Para Miglustate:

- Miglustate é totalmente contraindicado na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito.
- Gravidez deve ser evitada até 90 dias após ter terminado o tratamento, pois você ainda terá o medicamento no seu organismo.
- Tanto mulheres quanto homens não devem ter filhos durante o tratamento e 90 dias após seu término.
- Em caso de gravidez durante o tratamento, procure o médico imediatamente.
- Na semana anterior ao início do tratamento, inicie dieta pobre em carboidratos, e que seja mantida desta forma nos primeiros meses de tratamento. Procure orientação de um nutricionista.

9 Renovação da continuidade do tratamento

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

10 Em caso de dúvidas

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

11 Outras informações

_____

_____

_____

_____

Para alfataliglicerase, alfavelaglicerase e imiglucerase:

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.

Dor crônica

Portaria SAS/MS nº 1.083, de 02 de outubro de 2012.

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

Foram efetuadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Cochrane e em livros-texto de Medicina.

Na base de dados Medline/Pubmed (acesso em 26/06/2012), utilizando-se os termos “Pain” [Mesh] AND “Therapeutics” [Mesh] e restringindo-se para artigos em humanos, com filtro “Meta-Analysis”, foram obtidos 694 artigos.

Na base de dados Cochrane (acesso em 26/06/2011), utilizando-se os termos “chronic” AND “pain” AND “therapy”, foram obtidas 61 revisões sistemáticas.

A base de dados UpToDate, disponível no site www.uptodateonline.com, versão 20.6, também foi consultada.

Todos os artigos relevantes (preferentemente meta-análises e ensaios clínicos com avaliação de desfechos clinicamente relevantes) foram selecionados para a elaboração deste Protocolo. As cefaleias foram excluídas das buscas por serem dores com fisiopatologia e tratamento específicos.

2 Introdução

De acordo com a *International Association for the Study of Pain* (IASP), dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial (1,2). A dor pode ser aguda (duração inferior a 30 dias) ou crônica (duração superior a 30 dias), sendo classificada segundo seu mecanismo fisiopatológico em três tipos: a) dor de predomínio nociceptivo, b) dor de predomínio neuropático e c) dor mista. A dor de predomínio nociceptivo, ou simplesmente dor nociceptiva, ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares (3) e geralmente responde bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINES). Já a dor neuropática é definida como dor iniciada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, sendo mais bem compreendida como resultado da ativação anormal da via da dor ou nociceptiva (1,2). Contrariamente à dor nociceptiva, a dor neuropática responde pobremente aos analgésicos usuais (paracetamol, dipirona, AINES, opioides fracos) (2).

O tipo de dor mais frequente na prática clínica é o misto. Um exemplo de dor mista é a radiculopatia ou a dor devida ao câncer (“oncológica”), casos em que não há somente compressão de nervos e raízes (gerando dor neuropática), mas também de ossos, facetas, articulações e ligamentos (estruturas musculoesqueléticas), gerando dor nociceptiva (2).

Para os três tipos de dor crônica duas estratégias de tratamento são propostas: “Degraus da Dor Nociceptiva e Mista” e “Dor Neuropática”. Adicionalmente será abordado o tratamento de outras duas causas de dor de alta prevalência e impacto no sistema de saúde: dor miofascial e dor fibromiálgica, ambas de fisiopatologia ainda pouco conhecida.

Inexistem dados disponíveis no Brasil sobre a prevalência de dor crônica. Dados norte-americanos mostram que 31% da população têm dor crônica, acarretando incapacidade total ou parcial em 75% dos casos (4).

Consultores: Lúcia Miranda Monteiro dos Santos, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Mileine Mosca, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- R52.1 Dor crônica intratável
- R52.2 Outra dor crônica

4 Diagnóstico

4.1 Escalas de dor

- Intensidade

Apesar dos grandes avanços tecnológicos, a escala visual analógica (EVA) ainda é o melhor parâmetro de avaliação da intensidade da dor. Solicita-se ao paciente que assinale a intensidade de seus sintomas em uma escala de 0 a 10, correspondendo o zero a ausência de dor e o 10 a pior dor imaginável.

- Tipo

A escala de dor *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* – LANSS (ver o Apêndice) é um instrumento capaz de distinguir com boa confiabilidade uma dor de predomínio nociceptivo, neuropático ou misto (5), já existindo validação para o português do Brasil (6). A escala vai de 0 a 24 pontos e consta de duas seções: uma que explora os aspectos qualitativos e outra os aspectos sensitivos da dor.

4.2 Diagnóstico das dores nociceptiva, neuropática e mista

A dor nociceptiva é a dor na qual há dano tecidual demonstrável (osteoartrose, artrite reumatoide, fratura e rigidez muscular na dor lombar inespecífica, etc.). Na escala de dor LANSS, esse tipo de dor corresponde a escores inferiores a 8 pontos.

A dor neuropática é a dor em que existe lesão ou disfunção de estruturas do sistema nervoso periférico ou central. Para esse tipo de dor são fundamentais a presença de descritores verbais característicos (queimação, agulhadas, dormências), uma distribuição anatômica plausível e uma condição de base predisponente, como diabetes ou quimioterapia (7). Na escala de dor LANSS, os escores são superiores a 16 pontos.

A dor mista é a dor com escore entre 8 e 16 pontos na escala de dor LANSS, indicando lesão simultânea de nervos e tecidos adjacentes, como ocorre na gênese da dor oncológica, dor ciática e síndrome do túnel do carpo.

4.3 Diagnóstico de outros tipos de dor: dor miofascial e fibromiálgica

Em razão da grande prevalência e da dificuldade de classificação dos tipos de dor nociceptiva ou neuropática, as dores miofascial e fibromiálgica serão apresentadas separadamente.

A síndrome da dor miofascial é uma condição caracterizada pela presença de ponto-gatilho, com uma prevalência de cerca de 30% em pacientes ambulatoriais (8). Acredita-se ser causada pela atividade dos pontos-gatilho distribuídos ao longo de músculos vulneráveis. O diagnóstico da síndrome miofascial é estabelecido com base em pelo menos um dos seguintes critérios: a) sensibilidade aumentada sobre um ponto de espessamento muscular, b) resposta muscular local à manipulação do ponto-gatilho, c) dor referida, d) reprodução da dor usual, e) restrição de amplitude de movimento, f) fraqueza sem atrofia ou g) sintomas autonômicos associados (9).

A fibromialgia (10) é uma condição que se estima ocorrer em 8% na população geral e é marcada por dor crônica disseminada e sintomas múltiplos, tais como fadiga, distúrbio do sono, disfunção cognitiva e episódios depressivos. O diagnóstico deve ser considerado quando houver 11 dos 18 locais esperados de pontos musculares dolorosos (região suboccipital, cervical lateral, ponto médio da borda superior do trapézio, região supraescapular, junção condrocostal da segunda costela, epicôndilo lateral, região glútea laterossuperior , região do trocânter maior e região medial acima do joelho) e outras condições clínicas forem excluídas, tais como doenças reumáticas e distúrbios primários do sono. Síndrome da fadiga crônica, síndrome do cólon irritável ou bexiga irritável, cistite intersticial e disfunção da articulação temporomandibular são transtornos que comumente acompanham pacientes fibromiálgicos. Em função da maior ocorrência em mulheres, acredita-se haver mecanismos hormonais envolvidos na fisiopatologia da doença (10).

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes com dor de intensidade superior a 4 na escala EVA (dor relevante) e com duração superior a 30 dias (dor crônica). Também devem ser apresentados os escores da escala de dor LANSS para definição do tipo. Para uso de opioides, os pacientes deverão ser refratários aos demais fármacos, conforme escalonamento definido neste Protocolo.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos nele preconizados.

7 Tratamento

7.1 Tratamento adjuvante

Antidepressivos

Os pacientes com dor crônica frequentemente sofrem de depressão esta condição deve ser prontamente tratada (11,12, 13).

Relaxantes Musculares

Os fármacos relaxantes musculares podem ser utilizados apenas por curto período em casos de dor crônica agudizada (14). O uso crônico é, portanto, desaconselhado. Diazepam, por exemplo, foi igualmente eficaz à acupuntura no tratamento da dor aguda de pacientes com osteoartrose (15). Em relevante meta-análise, foram reunidos 30 ensaios clínicos randomizados, dos quais 23 apresentavam excelente qualidade, incluindo relaxantes musculares benzodiazepínicos e não benzodiazepínicos no tratamento da lombalgia aguda (14). Ao final, os autores concluíram que todos os tipos de relaxantes musculares foram superiores ao placebo no alívio agudo da lombalgia, apresentando um risco relativo de 0,80 (IC 95%; 0,71-0,89) para ocorrência de dor entre 2-4 e 0,49 (IC 95%; 0,25-0,95) para eficácia global. No entanto, os efeitos adversos foram frequentes, especialmente sonolência e tontura (RR= 2,04; IC 95%; 1,23-3,37), inviabilizando seu uso por longo prazo. Consequentemente, relaxantes musculares são desaconselhados nos casos de dor crônica.

7.2 Tratamento não medicamentoso

A maioria dos pacientes com dor nociceptiva e fibromialgia beneficia-se da prática regular de exercícios físicos, conforme ensaios clínicos bem conduzidos (16-18). Uma meta-análise concluiu que terapia cognitiva comportamental, massagem, reabilitação e calor local são alternativas eficazes no tratamento de dores musculares ou nociceptivas (19). Com relação à dor neuropática, há evidência sugerindo benefício da atividade física em pacientes pré-diabéticos (20).

Nos casos de dor miofascial, apesar de haver ensaios clínicos preconizando o uso de AINES e relaxantes musculares (21, 22), a prática de acupuntura e agulhamento a seco sobre os pontos-gatilho é eficaz (23, 24), além da atividade física regular já comentada anteriormente. Outras condições que, conforme meta-análises, se beneficiam com a prática de acupuntura são osteoartrite (25) e dor muscular crônica (26). Nesta última condição, portanto, os analgésicos comuns e os AINES estão indicados somente em casos de dor crônica agudizada, não como tratamento de manutenção.

Assim, atividade física regular, terapia cognitiva comportamental, terapia com calor local ou fisioterapia podem ser utilizadas em pacientes com todos os tipos de dor (nociceptiva, neuropática ou mista) conforme a capacidade física do doente e sob supervisão de profissional habilitado.

7.3 Tratamento medicamentoso

O tratamento das dores nociceptiva e mista deve respeitar a proposta da Organização Mundial da Saúde (OMS) (27) de escalonamento (Degraus da Escada Analgésica, a seguir), que inclui analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes e opioides (fracos e fortes). Dentro de uma mesma classe inexiste superioridade de um fármaco sobre o outro (19). Em algumas situações de dor oncológica, caso

haja lesão concomitante de estruturas do sistema nervoso (por exemplo, o plexo braquial) e escores elevados na escala de dor LANSS (dor mista ou neuropática), medicamentos para dor neuropática podem ser utilizados.

Escada Analgésica da OMS: Degraus do Tratamento da Dor Nociceptiva e Mista (OMS, 2009) (27)

DEGRAU	FÁRMACOS
1	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes*
2	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fracos
3	Analgésicos e anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes* + opioides fortes

*Fármacos destinados ao tratamento das comorbidades (antidepressivos ou relaxantes musculares).
OBSERVAÇÃO: O tratamento será considerado ineficaz, ou seja, haverá passagem para o degrau seguinte, caso os analgésicos não atenuem os sintomas de forma esperada após uma semana com a associação utilizada na dose máxima preconizada.

A base do tratamento da dor neuropática envolve o uso de medicamentos antidepressivos tricíclicos e antiepilépticos na maioria dos casos (28), sendo os opioides reservados somente a pacientes com dor a eles refratária. A primeira escolha, portanto, para os casos de dor neuropática, são os medicamentos antidepressivos tricíclicos, não havendo diferença em termos de eficácia entre os representantes do grupo. Se não houver resposta ao tratamento, devem ser associados antiepilépticos tradicionais (como a gabapentina) e morfina, obedecendo à seguinte sequência (28):

1. Antidepressivos tricíclicos
2. Antidepressivos tricíclicos + antiepilépticos tradicionais
3. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina
4. Antidepressivos tricíclicos + gabapentina + morfina

Inexiste tratamento medicamentoso significativamente eficaz para fibromialgia, apenas atividade física regular (16). Contudo, alguns pacientes se beneficiam do uso de tratamento das comorbidades, tais como ansiedade e depressão (28). A pregabalina foi apontada como alternativa medicamentosa para esses pacientes (29). No entanto, o estudo mais importante que avaliou o papel deste medicamento nessa doença (287 pacientes no grupo placebo e 279 no grupo pregabalina) teve apenas 6 meses de seguimento, com 17% de abandono por ocorrência de efeitos colaterais, tais como sonolência e problemas cognitivos decorrentes do uso do medicamento (30). Outro estudo observou elevada ocorrência de disfunção cognitiva relacionada às doses usualmente prescritas para pacientes com fibromialgia (31), não permitindo recomendar seu uso. Uma vez que o medicamento não foi comparado com práticas não medicamentosas sabidamente eficazes, este Protocolo não recomenda tratamento medicamentoso específico para pacientes com fibromialgia. As recomendações de tratamento não medicamentoso da fibromialgia aplicam-se a pacientes com síndrome miofascial (Ver seção 7.2).

Analgésicos

A dipirona é um analgésico eficaz no tratamento de dores miofasciais e viscerais agudas, tais como dor pós-operatória, cólica renal e dor de cabeça, conforme meta-análises (32-36). Cabe salientar que em nenhum dos estudos incluídos nessas meta-análises houve relato de agranulocitose, motivo de proibição do uso da dipirona em alguns países. Dois estudos avaliaram o papel deste medicamento no controle da dor oncológica. No primeiro deles, os autores (35) compararam o uso de dipirona em doses distintas (1 e 2 g) de 8/8 h *versus* morfina (10 mg) de 4/4 h em um ensaio clínico randomizado e duplo-cego. Cento e vinte e um pacientes foram alocados para 7 dias de tratamento. Ao final do estudo, não houve diferença de eficácia entre os três grupos, embora tenha havido melhor tolerabilidade no grupo de dipirona 1 g 3x/dia. Mais recentemente, um estudo brasileiro (36), por meio de delineamento cruzado, comparou dois grupos de pacientes com dor oncológica: morfina (10 mg) de 4/4 h mais dipirona (500 mg) de 6/6 h *versus* morfina (10 mg) de 4/4 h mais placebo. Após 48 horas, os autores concluíram haver benefício do uso de dipirona como adjuvante à morfina.

O paracetamol pode ser utilizado para a analgesia da maior parte das síndromes dolorosas. Várias meta-análises têm sido produzidas nos últimos anos, ressaltando o papel deste fármaco no alívio da dor devida a osteoartrite (37). Ele é eficaz nas dores pós-operatórias (38), especialmente quando associado a AINES (39). No

entanto, não há evidência significativa de seu papel no alívio da dor lombar inespecífica (40) ou da dor neuropática (41).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINES)

Todos os AINES são igualmente eficazes no alívio da dor lombar crônica (42), sendo em geral superiores ao paracetamol no tratamento da dor devida a osteoartrose (43). Conforme meta-análise envolvendo 42 ensaios clínicos e 3.084 pacientes (44), a dor oncológica também é eficazmente tratada com AINES.

Nas dores nociceptivas crônicas em geral, o ibuprofeno é tão ou mais eficaz do que paracetamol (45). Evidências científicas de excelente qualidade afirmam grande eficácia do fármaco (200-400 mg/dia) no controle da dor pós-operatória (46).

Uma meta-análise envolvendo 1.545 pacientes concluiu não haver diferença de eficácia analgésica entre o ácido acetilsalicílico (AAS) e três diferentes AINES nos pacientes com dor oncológica (47). Neste mesmo documento, foi observada a equivalência entre AAS e opioides fracos em alguns dos estudos selecionados.

Antidepressivos

Uma meta-análise elaborada por Urquhart e colaboradores (48) em 2008 reuniu 10 ensaios clínicos e concluiu não haver vantagens do uso de antidepressivos sobre placebo no tratamento da dor lombar inespecífica. Em relação à dor neuropática, foram reunidos 61 ensaios clínicos (3.293 pacientes) envolvendo 20 antidepressivos diferentes (49). Os autores calcularam um NNT (número necessário para tratar) de 3,6 (IC 95%; 3-4,5) para antidepressivos tricíclicos no alívio moderado da dor neuropática. Apesar de não haver clara eficácia de antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina sobre a dor neuropática, ensaios clínicos bem conduzidos demonstraram que esses fármacos são úteis no tratamento da dor com "características neuropáticas", não sendo esta classificada tipicamente como dor neuropática (49-51). A duloxetina, um inibidor da recaptação da serotonina, apesar de eficaz (52), é similar a pregabalina (53) e não foi comparada com outros antidepressivos dessa mesma classe, como a fluoxetina. Por tal razão, a duloxetina não é recomendada neste Protocolo.

Para avaliar o papel da amitriptilina no tratamento da dor por esforço repetitivo de braço (dor nociceptiva), foram alocados 118 pacientes para receber amitriptilina (25 mg) ou placebo (54). Ao cabo de um mês não houve diferença nos valores de dor na EVA nos dois grupos. Na dor neuropática, o papel de amitriptilina é mais claro, havendo ensaios clínicos randomizados comparando este fármaco com a gabapentina (55) e pregabalina (56). Em ambos os estudos, a amitriptilina foi superior a placebo e comparável aos demais medicamentos no alívio da dor.

Trinta e três pacientes com neuralgia pós-herpética foram randomizados para receber amitriptilina ou nortriptilina (57). Ao final do estudo, não houve diferenças significativas entre os dois grupos com respeito a valores de dor na EVA, preferência do fármaco ou incapacidade laboral. Contudo, os efeitos adversos foram mais frequentes no grupo tratado com amitriptilina, mas não o suficiente para abandono do tratamento. A nortriptilina também foi avaliada contra placebo na dor neuropática central, condição em que foi significativamente superior no alívio dos sintomas (58). Setenta e oito pacientes com dor lombar foram selecionados para receber nortriptilina ou placebo por oito semanas (59). Apesar de não haver diferenças significativas nos escores de qualidade de vida e depressão, a intensidade da dor foi menor no grupo da nortriptilina (redução de 22% *versus* 9%). No entanto, 21 pacientes do grupo da nortriptilina abandonaram o tratamento em função dos efeitos adversos anticolinérgicos, tais como boca seca e retenção urinária. Por fim, outro trabalho (60) comparou a eficácia dos antidepressivos tricíclicos (nortriptilina ou desipramina) *versus* opioides (morfina ou metadona) nos pacientes com neuralgia pós-herpética em ensaio randomizado, duplo-cego e cruzado. Após oito semanas de tratamento envolvendo 55 pacientes, ambas as classes de medicamentos foram superiores a placebo e similares entre si na redução da valoração dada à dor na EVA. Da mesma forma, os efeitos sobre a cognição foram semelhantes, ocorrendo de forma leve. Consequentemente, nortriptilina e amitriptilina podem ser utilizadas intercambiavelmente.

Um estudo sueco comparou o uso de clomipramina *versus* maprotilina no controle da dor

idiopática em 70 pacientes por seis semanas em delineamento duplo-cego (61). Ao final do estudo, houve melhora significativa dos escores dor, tristeza, sono, ideias suicidas, inibição emocional e irritabilidade favorecendo o grupo da clomipramina, assim como a melhora global (63% *versus* 36%). Porém, 8 pacientes abandonaram o tratamento no grupo da clomipramina por efeitos anticolinérgicos (boca seca e sudorese). A clomipramina também foi eficaz no tratamento da dor ciática (dor do tipo mista) ao ser comparada com placebo em 68 pacientes, embora tendo ocorrido abandono de 25% dos pacientes atribuído a efeitos adversos do medicamento (62). Em função do perfil de efeitos adversos, recomenda-se o uso preferencial de nortriptilina e amitriptilina em casos de dor neuropática.

A fluoxetina (20 mg/dia) foi testada *versus* amitriptilina (50-75 mg/dia) em 40 pacientes com dor lombar crônica sem depressão por meio de delineamento duplo-cego (50). Após seis semanas, 82% dos pacientes obtiveram alívio de bom a moderado da dor no grupo da amitriptilina em comparação com 77% do grupo da fluoxetina ($p > 0,5$). Um ensaio clínico duplo-cego (51) comparou o papel de desipramina, amitriptilina e fluoxetina no tratamento da dor neuropática relacionada à infecção por herpes-zóster. Quarenta e sete pacientes foram randomizados para receber um dos três tratamentos, nas seguintes doses máximas: 150 mg/dia de desipramina, 150 mg/dia de amitriptilina e 60 mg/dia de fluoxetina. Após 6 semanas, 81% dos pacientes completaram o estudo. Não houve diferença significativa entre a ação analgésica dos três medicamentos, havendo uma redução de pelo menos 50% da intensidade da dor em aproximadamente 40% dos pacientes. Por fim, um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado comparou o efeito da desipramina, amitriptilina e fluoxetina no alívio da dor neuropática diabética (13). Cinquenta e sete pacientes foram randomizados para receber um desses fármacos ou placebo. As doses diárias médias foram de 111 mg para a desipramina, de 105 mg para a amitriptilina e de 40 mg para a fluoxetina. Houve alívio em 74% do grupo da amitriptilina, em 61% do grupo da desipramina, em 48% do grupo da fluoxetina e em 41% do grupo placebo. A amitriptilina e desipramina foram superiores a placebo. A fluoxetina foi significativamente benéfica apenas no subgrupo de pacientes com sintomas depressivos associados. Assim sendo, fluoxetina não é recomendada neste Protocolo.

Antiepilépticos

Uma meta-análise abrangente foi realizada para avaliar o papel dos fármacos anticonvulsivantes no controle da dor neuropática aguda e crônica (63). Vinte e três trabalhos foram elegíveis, totalizando 1.074 pacientes. O único estudo contra placebo na dor aguda não encontrou nenhum efeito para o ácido valproico. Três estudos de carbamazepina controlados contra placebo na neuropatia trigeminal apresentaram um NNT combinado de 2,5 (IC 95%; 2-3,4) para alívio da dor em 50%. Um estudo controlado contra placebo de gabapentina na dor pós-herpética apresentou um NNT de 3,2 (IC 95%; 2,4-5,0). Na neuropatia diabética, os NNTs foram os seguintes: 2,3 para carbamazepina (IC 1,6-3,8), 3,8 para gabapentina (IC 2,4-8,7) e 2,1 para fenitoína (IC 1,5-3,6). Não houve diferença significativa entre carbamazepina e gabapentina no controle da dor neuropática crônica. Para efeitos adversos relevantes, o NNH (número necessário para evitar o dano) não foi significativo para nenhum dos fármacos quando comparados com placebo, indicando bom perfil de efeitos adversos (sonolência principalmente) de todos os medicamentos avaliados.

Quarenta e três pacientes diabéticos foram avaliados em um estudo randomizado e duplo-cego para receber ácido valproico contra placebo para controle da dor neuropática (64). Ao final de três meses, houve melhora significativa dos escores de dor na EVA no grupo tratado com ácido valproico. O medicamento foi bem tolerado, não havendo aumentos significativos dos níveis das enzimas hepáticas.

O uso de fenitoína tanto por via oral (63) quanto por via intravenosa (65) é eficaz no controle da dor neuropática. Tais achados são corroborados por meta-análise envolvendo diversos anticonvulsivantes em que foi calculado um NNT de 2,6 para alívio da dor em 50% (66).

Doze ensaios clínicos (404 pacientes) foram incluídos em uma meta-análise (63) que concluiu haver eficácia da carbamazepina para dor trigeminal (modelo de dor neuropática) com um NNT de 2,5 (IC 95%; 2,0-3,4). No entanto o NNH foi de 3,7 (IC 95%; 2,4-7,8) para efeitos adversos menores, tais como sonolência e discreto aumento dos níveis das enzimas hepáticas.

A gabapentina é comprovadamente eficaz no tratamento da dor neuropática, conforme vários ensaios clínicos randomizados controlados bem conduzidos (67-71). Uma meta-análise comparando gabapentina, pregabalina e duloxetina confirmou a eficácia na dor neuropática do primeiro medicamento, embora não tenha havido diferenças entre eles em termos de efeitos adversos (72). Em outro estudo (63) também não foram

encontradas diferenças significativas entre gabapentina e carbamazepina. Um trabalho de 1999 (55) comparou a gabapentina com a amitriptilina em 25 pacientes com dor neuropática em ensaio duplo-cego e cruzado. Ao final de seis semanas, não foi verificada diferença estatisticamente significativa de eficácia no controle desse tipo de dor entre os grupos, que utilizaram doses médias de 1.565 mg/dia de gabapentina e de 59 mg/dia de amitriptilina. Com relação à ocorrência de efeitos adversos, da mesma forma não houve diferença significativa entre os grupos, com exceção de um maior percentual de pacientes com ganho de peso no grupo da amitriptilina. Mais recentemente, em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e cruzado, foi observado maior efeito analgésico da gabapentina quando associada a nortriptilina e morfina em comparação com gabapentina isolada (71). De maneira geral, os efeitos adversos da gabapentina são frequentes (66%), mas toleráveis (73). Dessa forma, em função de sua eficácia consolidada no controle da dor neuropática, a gabapentina deve ser utilizada sempre que houver intolerância ou refratariedade da dor ao uso de antidepressivos tricíclicos e demais anticonvulsivantes preconizados neste Protocolo.

A pregabalina é eficaz nos pacientes com neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa, dor neuropática central e fibromialgia (19 estudos e 7.003 participantes), conforme recente meta-análise (73), na dose mínima de 300 mg. Na dose diária de 600 mg, sonolência ocorreu em 15%-25% dos pacientes e tontura em até 46%. Em função disso, 28% dos usuários abandonaram o estudo. Inexistem trabalhos que indiquem superioridade de pregabalina sobre outros medicamentos no tratamento da dor neuropática. Entretanto, em razão do perfil de efeitos adversos e experiência acumulada com outros antiepilépticos, não se recomenda o uso da pregabalina neste Protocolo.

Apesar da redução significativa dos escores de dor na EVA quando comparado com placebo no tratamento da dor radicular em 42 pacientes, o topiramato apresentou efeitos adversos relevantes (especialmente fraqueza excessiva e lentificação motora), com consequente elevada taxa de abandono, dificultando o cegamento e as conclusões do estudo. Sendo assim, o uso de topiramato não é recomendado na prática clínica diária para o controle da dor (74).

Opioides

Opioides são fármacos analgésicos potentes e de boa eficácia no tratamento prolongado de pacientes com dor oncológica, mista ou neuropática, sendo superiores a antidepressivos tricíclicos e a AINES (75). O uso de opioides, independentemente da potência, por tempo prolongado não é recomendado para pacientes com dor nociceptiva (osteoartrose, artrite reumatoide e lombalgia entre outros), pois, além dos efeitos adversos limitantes, tais como retenção urinária, constipação e sonolência (76), não existem evidências convincentes de seus benefícios nessa população (75,76). Nas dores nociceptivas, o uso de opioides deve ser reservado apenas para os casos de agudização, por curto período (77), e que sejam refratários aos demais medicamentos previstos nos Degraus do Tratamento da Dor da OMS (2011) (78). Porém, o uso crônico de opioide em pacientes com osteoartrose e dor no joelho não é recomendado, conforme recente meta-análise abordando a questão (79). De todos os opioides disponíveis, a melhor evidência de eficácia na dor é a da morfina, tanto nas dores oncológicas (80) quanto nas neuropáticas (81).

Opioides fracos: codeína, tramadol

Um ensaio clínico randomizado e duplo-cego comparou três opioides distintos no tratamento da dor oncológica e nociceptiva, tendo como principais desfechos o alívio da dor, aferido pela EVA, e efeitos adversos (81). Nesse estudo, foram alocados 177 pacientes (59 no grupo da codeína, 62 no grupo da hidrocodona e 56 no grupo do tramadol), não tendo havido diferença estatisticamente significativa entre os trêrs grupos em termos de eficácia. No entanto, o grupo do tramadol apresentou maior incidência de efeitos adversos em comparação com os demais opioides (vômitos, tontura, perda de apetite e fraqueza). Com o objetivo de avaliar a eficácia de paracetamol *versus* paracetamol mais codeína, foi efetuada uma meta-análise com 24 ensaios clínicos, englobando vários tipos de dores nociceptivas. As doses diárias de paracetamol variaram de 400 a 1.000 mg, enquanto a média da dose de codeína foi de 60 mg. A maioria dos estudos foi de boa qualidade, envolvendo grande variedade de dores nociceptivas. De forma esperada, a combinação de paracetamol mais codeína apresentou maior

eficácia, apesar de maior taxa de efeitos adversos em comparação com o grupo do paracetamol isolado (82).

O tramadol é um opioide de eficácia comparável à de codeína para combater a dor crônica nociceptiva, conforme demonstrado em ensaio clínico randomizado (83). Para o tratamento da dor neuropática, recente meta-análise envolvendo seis estudos (269 pacientes) concluiu haver eficácia significativa quando o fármaco foi comparado a placebo (84) na dose diária que variou de 100-400 mg. O NNT calculado nesse estudo para o alívio da dor em 50% foi 3,8 (IC 95%; 2,8-6,3). Na dor oncológica de predomínio neuropático, um ensaio clínico confirmou a eficácia do fármaco ao compará-lo com placebo na dose de 1 mg/kg de 6/6 horas em 36 pacientes (85). Inexistem estudos comparativos de tramadol com outros fármacos sabidamente eficazes, tais como amitriptilina, carbamazepina e morfina, não podendo ser feita qualquer afirmação sobre inferioridade ou superioridade de tramadol em relação aos demais fármacos utilizados no controle da dor. Além disso, seu uso vem sendo associado a risco aumentado de suicídio (86), tendo inclusive recebido alerta da Food and Drug Administration sobre a questão. A associação de tramadol e paracetamol também não foi estudada em comparação com fármacos sabidamente eficazes. Assim, na falta de evidência de superioridade sobre os opioides tradicionais, não se preconiza o uso de tramadol neste Protocolo.

Opioides fortes: morfina, oxicodona, metadona, fentanila, hidromorfona

A morfina é um opioide de eficácia reconhecida no tratamento das dores oncológicas (80), neuropáticas (70) e nociceptivas agudas ou crônicas agudizadas (75). A segurança e a experiência do uso de morfina ao longo de décadas fazem com que esse fármaco seja o mais representativo da classe dos opioides.

Apesar de eficaz na dor neuropática (87), a oxicodona não foi comparada com opioides tradicionais, sabidamente eficazes como tratamento adjuvante desse tipo de dor. Na dor oncológica, por sua vez, a oxicodona não apresenta vantagens em termos de eficácia e segurança quando comparada com morfina oral, segundo recente meta-análise (88). Assim sendo, seu uso não é recomendado neste Protocolo.

Um trabalho reuniu oito ensaios clínicos controlados e randomizados sobre o uso de metadona na dor oncológica, comparada tanto com placebo quanto com morfina, totalizando 326 pacientes (89). Os autores concluíram que a metadona apresenta eficácia e efeitos adversos comparáveis aos da morfina. Esse mesmo artigo ressaltou a ausência de evidência que favoreça o uso de metadona nos casos de dor neuropática associada a neoplasia. Outros ensaios clínicos corroboraram a equivalência de eficácia entre morfina e metadona, seja pela via oral (90) seja pela via intravenosa (91). No entanto, um ensaio clínico bem conduzido, comparando metadona com morfina por 4 semanas, em pacientes com dor oncológica, verificou superioridade da morfina em termos de segurança (92). Outro grupo de autores (93) avaliou o papel da metadona no alívio da dor neuropática. Para tal, foram selecionados 18 pacientes com dor neuropática de várias etiologias separados em grupos teste e placebo. Foram oferecidas doses de 10 mg duas vezes ao dia por apenas um dia de tratamento (dor crônica com agudização), com alívio significativo. Apesar dos estudos serem controversos, a metadona possui amplo uso, dados de segurança comprovados na prática clínica e pode ser considerada uma alternativa em casos de não resposta à morfina.

Vários estudos compararam a eficácia analgésica da fentanila (oral e transdérmica) *versus* morfina oral em diversas condições clínicas (94-98). Nenhum deles, entretanto, evidenciou superioridade da fentanila sobre morfina em termos de eficácia. Portanto, seu uso, tanto na forma oral quanto na transdérmica, não está preconizado neste Protocolo.

Não foram encontrados na literatura científica disponível ensaios clínicos randomizados e controlados comparando hidromorfona com metadona, esta última considerada a primeira alternativa em casos de refratariedade da dor a morfina. Sendo assim, devido à ausência de superioridade da hidromorfona sobre a morfina e da inexistência de estudos comparativos com metadona, não se recomenda a hidromorfona neste Protocolo (98-101).

7.4 Fármacos

- Ácido acetilsalicílico: comprimido de 500 mg
- Dipirona: comprimido de 500 mg; solução oral de 500mg/mL
- Paracetamol: comprimido de 500 mg; solução oral de 200 mg/mL
- Ibuprofeno: comprimidos de 200 e 300 mg; solução oral de 50 mg/mL
- Amitriptilina: comprimidos de 25 e 75 mg

- Nortriptilina: cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg
- Clomipramina: comprimidos de 10 e 25 mg
- Fenitoína: comprimido de 100 mg; suspensão oral de 20 mg/mL
- Carbamazepina: comprimidos de 200 e 400 mg; suspensão oral de 20 mg/mL
- Gabapentina: cápsulas de 300 e 400 mg
- Ácido valproico: cápsulas ou comprimidos de 250 mg; comprimidos de 500 mg; solução oral ou xarope de 50 mg/mL
- Codeína: solução oral de 3 mg/mL frasco com 120 mL; ampola de 30 mg/mL com 2 mL; comprimidos de 30 e 60 mg
- Morfina: ampolas de 10 mg/mL com 1 mL; solução oral de 10 mg/mL frasco com 60 mL; comprimidos de 10 e 30 mg; cápsulas de liberação controlada de 30, 60 e 100 mg
- Metadona: comprimidos de 5 e 10 mg; ampola de 10 mg/mL com 1 mL

7.5 Esquemas de administração

Dipirona

- Adultos: 500 mg a cada 6 horas até 1.000 mg a cada 8 horas
- Crianças e adolescentes: 10-25 mg/kg a cada 6 horas

Paracetamol

- Adolescentes (com mais de 12 anos) e adultos: 500-1.000 mg a cada 6 horas (dose máxima de 4.000 mg/dia)
- Crianças (com menos de 12 anos): 10-15 mg/kg a cada 4-6 horas (dose máxima de 2.600 mg/dia)

Ibuprofeno

- Adultos: 200-400 mg a cada 4-6 horas (dose máxima de 2.400 mg/dia)
- Crianças e adolescentes: 5-10 mg/kg/dia (dose máxima de 40 mg/kg/dia)

Codeína

- Idosos: dose inicial de 15 mg de 4/4 horas (dose máxima de 3.600 mg/dia).
- Adultos: 30-60 mg de 4/4 horas (dose máxima de 3.600 mg/dia).
- Crianças e adolescentes: 0,5-1 mg/kg/dose a cada 4-6 horas (dose máxima de 60 mg/dia)

Morfina

Inexiste “dose limite” diária para o uso de morfina (a dose máxima é limitada pela ocorrência de efeitos adversos de difícil controle). As doses recomendadas são as seguintes:

Morfina de ação curta (comprimidos, solução oral e gotas):

- Crianças e adolescentes: 0,1-0,4 mg/kg/dose a cada 4 horas
- Idosos: dose inicial de 5 mg de 4/4 horas
- Adultos: dose inicial de 10 mg de 4/4 horas

Morfina de ação curta (ampolas):

- Adultos: a conversão de dose oral para parenteral deve considerar a proporção 1:3 (venosa-oral)
- Crianças e adolescentes: 0,1 mg/kg a cada 2-4 horas

Morfina de ação lenta - prolongada (cápsulas):

- Deve-se estabelecer a dose analgésica com morfina de ação rápida e, após, introduzir a morfina de liberação prolongada. Dose inicial de 30-100 mg a cada 8-12 horas

Metadona

- Adultos: 2,5 mg-10 mg de 6/6 ou 12/12 horas (dose máxima diária de 40 mg)
- Crianças e adolescentes: a metadona pode ser utilizada na pré-adolescência (de 10-12 anos de idade), na posologia preconizada para adultos

Amitriptilina
- Adultos: 25-100 mg/dia
- Crianças e adolescentes: 0,1-2 mg/kg/dia

Nortriptilina
- Idosos: 10-50 mg/dia.
- Adultos: 10-25 mg-150 mg/dia (dose máxima diária de 150 mg)
- Adolescentes (acima de 12 anos): 30-50 mg/dia (dose máxima diária de 50 mg)
- Crianças de 6-12 anos: 1-3 mg/kg/dia

Clomipramina
- Idosos: 10-75 mg/dia (dose máxima diária de 75 mg)
- Adultos: 25-250 mg/dia (dose máxima diária de 250 mg)
- Crianças com mais de 10 anos e adolescentes: 25 mg/dia (dose máxima de 200 mg/dia ou 3 mg/kg/dia); a segurança em crianças com menos de 10 anos não está bem estabelecida

Fenitoína
- Adultos e adolescentes com mais 12 anos: 100-600 mg/dia (dose máxima diária de 600 mg)
- Crianças com menos de 12 anos: 5-20 mg/kg/dia (dose máxima diária de 300 mg)

Carbamazepina
- Adultos e adolescentes com mais de 12 anos: 400-1.200 mg/dia (dose máxima diária de 2.000 mg)
- Crianças de 6-12 anos: 5-20 mg/kg/dia (dose máxima diária de 35 mg/kg/dia)

Gabapentina
- Adultos e adolescentes com mais de 12 anos: 300-1.800 mg/dia
- Crianças de 3-12 anos: 10-50 mg/kg/dia

Ácido valproico
- Adultos e adolescentes com mais de 12 anos: 250-750 mg/dia (dose máxima de 60 mg/kg/dia)
- Crianças com menos de 12 anos: 10-60 mg/kg/dia (dose máxima de 60 mg/kg/dia)

7.6 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

O tempo de tratamento varia de acordo com a necessidade de cada paciente. A ausência de efeito analgésico nas doses máximas toleradas ou a presença de efeitos colaterais incontroláveis são critérios para interrupção do tratamento. Em alguns casos de doença benigna, há possibilidade de suspensão total ou temporária do opioide após analgesia satisfatória, ou mesmo a cura da doença de base.

O uso de opioides por tempo prolongado não é recomendado para pacientes com dor nociceptiva (osteoartrose, artrite reumatoide e lombalgia, entre outros), pois, além dos efeitos adversos limitantes, tais como retenção urinária, constipação e sonolência (76), não existem evidências convincentes de seus benefícios nessa população.

7.7 Benefícios esperados

- Alívio da dor: será considerado tratamento bem-sucedido aquele que reduzir pelo menos 50% do escore de dor na EVA
- Melhora da qualidade de vida

8 Monitorização

Serão necessárias, anualmente, realização de hemograma e dosagem dos níveis das enzimas hepáticas (AST/TGO e ALT/TGP) em pacientes em uso de carbamazepina e ácido valproico. Caso haja alteração significativa nesses parâmetros, deve-se suspender o medicamento que está em uso.

A EVA e a LANSS devem ser aplicadas uma semana após o início do tratamento e antes da troca do medicamento.

9 Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos. Pacientes com dor crônica devem ser primariamente avaliados em serviços especializados em dor crônica ou cuidados paliativos para seu adequado diagnóstico, planejamento terapêutico e acompanhamento.

A dispensação de opioide poderá ocorrer em farmácias das Secretarias Estaduais de Saúde ou, a critério do gestor estadual, em unidades dispensadoras. Para fins do presente Protocolo e da Resolução da ANVISA - RDC nº 202, de 18 de julho de 2002, são consideradas unidades dispensadoras os hospitais habilitados no Sistema Único de Saúde (SUS) como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - UNACON ou Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia - CACON, ou como Centro de Referência em Tratamento da Dor Crônica, todos devidamente cadastrados como tal pela Secretaria de Atenção à Saúde em conformidade com as respectivas normas de credenciamento e habilitação do Ministério da Saúde, e ainda as Comissões de Assistência Farmacêutica das Secretarias Estaduais de Saúde.

A dispensação de opioide se fará mediante Receita de Controle Especial em duas vias (ANEXO XVII da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998), ficando a "1ª via retida na Unidade Dispensadora, para fins de controle", e a "2ª via devolvida ao paciente com o respectivo carimbo que identifique a dispensação". A quantidade de opioide dispensada para cada paciente em tratamento ambulatorial deverá ser suficiente para a manutenção do referido tratamento por um período máximo de 30 dias. As unidades dispensadoras ficam obrigadas a cumprir as exigências de escrituração e guarda estabelecidas nas Portarias SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e nº 6, de 26 de janeiro de 1999.

De acordo com a Resolução da ANVISA anteriormente citada, a Notificação de Receita "A" não será exigida para dispensação de medicamentos à base de codeína, morfina e metadona, ou de seus sais, a pacientes em tratamento ambulatorial e cadastrados no Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos do SUS.

10 Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

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

11 Referências Bibliográficas

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Schestatsky P, Nascimento OJ. What do general neurologists need to know about neuropathic pain? Arq Neuropsiquiatr. 2009;67(3A):741-9.
3. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Lee AJ. Can pain can be more or less neuropathic? Comparison of symptom assessment tools with ratings of certainty by clinicians. Pain. 2006;122(3):289-94.
4. Kreling MC, da Cruz DA, Pimenta CA. Prevalence of chronic pain in adult workers. Rev Bras Enferm. 2006;59(4):509-13.
5. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. 2001;92(1-2):147-57.
6. Schestatsky P, Félix-Torres V, Chaves ML, Câmara-Ehlers B, Mucenic T, Caumo W, et al. Brazilian Portuguese validation of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs for patients with chronic pain. Pain Med. 2011;12(10):1544-50.
7. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;70(18):1630-5.
8. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Travell & Simons's myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Volume 1 Upper half of body. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
9. Gerwin RD. Classification, epidemiology, and natural history of myofascial pain syndrome. Curr Pain Headache

Rep. 2001;5(5):412-20.
10. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. Am J Med. 2009;122(12 Suppl):S14-21.
11. Yang TT, Hsiao FH, Wang KC, Ng SM, Ho RT, Chan CL, et al. The effect of psychotherapy added to pharmacotherapy on cortisol responses in outpatients with major depressive disorder. J Nerv Ment Dis. 2009;197(6):401-6.
12. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, Wu J, Hoke S, Sutherland J, et al. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(20):2099-110.
13. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med. 1992;326(19):1250-6.
14. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD004252.
15. Thomas M, Eriksson SV, Lundeberg T. A comparative study of diazepam and acupuncture in patients with osteoarthritis pain: a placebo controlled study. Am J Chin Med. 1991;19(2):95-100.
16. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz CJ, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1. Phys Ther. 2008;88(7):857-71.
17. Costa LO, Maher CG, Latimer J, Hodges PW, Herbert RD, Refshauge KM, et al. Motor control exercise for chronic low back pain: a randomized placebo-controlled trial. Phys Ther. 2009;89(12):1275-86.
18. Young IA, Michener LA, Cleland JA, Aguilera AJ, Snyder AR. Manual therapy, exercise, and traction for patients with cervical radiculopathy: a randomized clinical trial. Phys Ther. 2009;89(7):632-42.
19. Chou R, Huffman LH; American Pain Society; American College of Physicians. Nonpharmacologic therapies for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2007;147(7):492-504.
20. Smith AG, Russell J, Feldman EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2006;29(6):1294-9.
21. Frost A. Diclofenac versus lidocaine as injection therapy in myofascial pain. Scand J Rheumatol. 1986;15(2):153-6.
22. Turturro MA, Frater CR, D'Amico FJ. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: a randomized, double-blind clinical trial. Ann Emerg Med. 2003;41(6):818-26.
23. Furlan AD, van Tulder MW, Cherkin DC, Tsukayama H, Lao L, Koes BW, et al. Acupuncture and dry-needling for low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD001351.
24. Tough EA, White AR, Cummings TM, Richards SH, Campbell JL. Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Eur J Pain. 2009;13(1):3-10.
25. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD001977.
26. Madsen MV, Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. BMJ. 2009;338:a3115.
27. WHO. WHO Model List of Essential Medicines. [acesso em: 26 junho 2012]. Disponível em: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEB_unedited_16th_LIST.pdf.
28. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain. 2005;118(3):289-305.
29. Salinsky M, Storzbach D, Munoz S. Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 2010;74(9):755-61.
30. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD007076.
31. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP Jr, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief: a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. Pain. 2008;136(3):419-31.
32. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyrone for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(9):CD003227.
33. Edwards JE, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dipyrone for acute renal colic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD003867.
34. Ramacciotti AS, Soares BG, Atallah AN. Dipyrone for acute primary headaches. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD004842.
35. Rodríguez M, Barutell C, Rull M, Gálvez R, Pallarés J, Vidal F, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. Eur J Cancer. 1994;30A(5):584-7.
36. Duarte Souza JF, Lajolo PP, Pinczowski H, del Giglio A. Adjunct dipyrone in association with oral morphine for cancer-related pain: the sooner the better. Support Care Cancer. 2007;15(11):1319-23.
37. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2004;63(8):901-7.
38. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD004602.
39. Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg. 2010;110(4):1170-9.
40. Davies RA, Maher CG, Hancock MJ. A systematic review of paracetamol for non-specific low back pain. Eur Spine J.

2008;17(11):1423-30.
41. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. Gen Hosp Psychiatry. 2009;31(3):206-19.
42. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000396.
43. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD004257.
44. McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD005180.
45. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. Ann Pharmacother. 2010;44(3):489-506.
46. Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD001548.
47. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol. 1994;12(12):2756-65.
48. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD001703.
49. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005454.
50. Schreiber S, Vinokur S, Shavelzon V, Pick CG, Zahavi E, Shir Y. A randomized trial of fluoxetine versus amitriptyline in musculo-skeletal pain. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2001;38(2):88-94.
51. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. J Pain. 2005;6(11):741-6.
52. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005;116(1-2):109-18.
53. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. BMC Neurol. 2009;9:6.
54. Goldman RH, Stason WB, Park SK, Kim R, Mudgal S, Davis RB, et al. Low-dose amitriptyline for treatment of persistent arm pain due to repetitive use. Pain. 2010;149(1):117-23.
55. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med. 1999;159(16):1931-7.
56. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. Diabet Med. 2009;26(10):1019-26.
57. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. Neurology. 1998;51(4):1166-71.
58. Panerai AE, Monza G, Movilia P, Bianchi M, Francucci BM, Tiengo M. A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. Acta Neurol Scand. 1990;82(1):34-8.
59. Atkinson JH, Slater MA, Williams RA, Zisook S, Patterson TL, Grant I, et al. A placebo-controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. Pain. 1998;76(3):287-96.
60. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Travison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology. 2002;59(7):1015-21.
61. Eberhard G, von Knorring L, Nilsson HL, Sundequist U, Björling G, Linder H, et al. A double-blind randomized study of clomipramine versus maprotiline in patients with idiopathic pain syndromes. Neuropsychobiology. 1988;19(1):25-34.
62. Trèves R, Montaine de la Roque P, Dumond JJ, Bertin P, Arnaud M, Desproges-Gotteron R. Prospective study of the analgesic action of clomipramine versus placebo in refractory lumbosciatica. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1991;58(7):549-52.
63. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore RA. WITHDRAWN. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD001133.
64. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, Garg P. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. QJM. 2004;97(1):33-8.
65. McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. Anesth Analg. 1999;89(4):985-8.
66. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. BMJ. 1995;311(7012):1047-52.
67. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA. 1998;280(21):1837-42.
68. Serpell MG; Neuropathic pain study group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2002;99(3):557-66.
69. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. J Spinal Cord Med. 2002;25(2):100-5.

70. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med. 2005;352(13):1324-34.
71. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. Lancet. 2009;374(9697):1252-61.
72. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. Pain. 2004;109(1-2):26-35.
73. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(3):CD007938.
74. Khoromi S, Patsalides A, Parada S, Salehi V, Meegan JM, Max MB. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. J Pain. 2005;6(12):829-36.
75. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ. 2006;174(11):1589-94.
76. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD004959.
77. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians Guidelines. Pain Physician. 2008;11(2 Suppl):S5-S62.
78. WHO. WHO's pain ladder. [acesso em: 26 junho 2012]. Disponível em: http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/
79. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD003115.
80. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD003868.
81. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. J Palliat Med. 2007;10(1):56-60.
82. de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. BMJ. 1996;313(7053):321-5.
83. Mullican WS, Lacy JR; TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther. 2001;23(9):1429-45.
84. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD003726.
85. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Drug Investig. 2007;27(1):75-83.
86. Lusthof KJ, Zweipfenning PG. Suicide by tramadol overdose. J Anal Toxicol. 1998;22(3):260.
87. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology. 2003;60(6):927-34.
88. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2006;166(8):837-43.
89. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003971.
90. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. J Clin Oncol. 1998;16(11):3656-61.
91. Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. Pain. 1989;38(2):151-7.
92. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2004;22(1):185-92.
93. Morley JS, Bridson J, Nash TP, Miles JB, White S, Makin MK. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. Palliat Med. 2003;17(7):576-87.
94. Oztürk T, Karadibak K, Catal D, Cakan A, Tugsavul F, Cirak K. Comparison of TD-fentanyl with sustained-release morphine in the pain treatment of patients with lung cancer. Agri. 2008;20(3):20-5.
95. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. Eur J Pain. 2008;12(8):1040-6.
96. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. Spine. 2005;30(22):2484-90.
97. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. Acta Anaesthesiol Sin. 1997;35(1):25-32.
98. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. Clin Evid (Online). 2008;2008. pii: 2408.
99. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thipphawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. J Int Med Res. 2008;36(2):343-52.
100. Hanna M, Thipphawong J; 118 Study Group. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. BMC Palliat Care. 2008;7:17.
101. Chang AK, Bijur PE, Baccelieri A, Gallagher EJ. Efficacy and safety profile of a single dose of hydromorphone compared with morphine in older adults with acute, severe pain: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. Am J Geriatr Pharmacother. 2009;7(1):1-10.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Codeína, Morfina, Metadona, Gabapentina

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais efeitos adversos relacionados ao uso de **codeína, morfina, metadona e gabapentina**, indicados para o tratamento da **dor crônica**.

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes melhoras:

- alívio da dor;
- melhora da qualidade de vida.

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

- não se sabe ainda ao certo os riscos do uso de codeína, morfina, metadona e gabapentina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- **codeína**: analgésico opioide fraco, usado para alívio da dor moderada; contraindicação - diarreia associada a colite pseudomembranosa causada por uso de cefalosporinas, lincomicina ou penicilina e diarreia causada por envenenamento e dependência de drogas (incluindo alcoolismo); efeitos adversos mais comuns - sonolência, constipação intestinal, náusea e vômitos nas primeiras doses, reações alérgicas, dificuldade de respirar, confusão mental, visão dupla ou nublada, boca seca, perda de apetite, dificuldade para urinar;
- **morfina:** analgésico opioide forte indicado para pacientes sem controle adequado da dor (em grau moderado, intenso ou muito intenso) para os quais a dose pode ser aumentada gradativamente, de acordo com a necessidade; contraindicações - gravidez, insuficiência respiratória, hipertensão intracraniana, insuficiência renal e hepática; efeitos adversos mais relatados - sedação (pode durar de 3 a 5 dias, melhorando a partir de então), náusea e vômitos, dificuldade de respirar (pacientes com câncer desenvolvem rápida tolerância); constipação intestinal; confusão mental (pode ocorrer nos primeiros dias de tratamento) e retenção urinária; efeitos colaterais menos frequentes - fraqueza, dor de cabeça, insônia, perda de apetite, boca seca, coceira, batimentos acelerados do coração;
- **metadona:** analgésico opioide sintético de alta potência, indicado como alternativa nos casos de dor intensa, de difícil tratamento; contraindicação - insuficiência respiratória grave; efeitos adversos mais relatados - dificuldade para respirar, delírio, tontura, náusea e vômitos, suor excessivo; efeitos adversos menos frequentes - fraqueza, dor de cabeça, euforia, insônia, boca seca, perda de apetite, constipação, batimentos acelerados do coração, dificuldade para urinar;
- **gabapentina:** antiepilético indicado para pacientes que apresentarem dor neuropática; efeitos adversos - diminuição das células brancas do sangue, constipação, secura na boca, náuseas e 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.

O uso de qualquer dos opioides requer maiores precauções e cuidados em grávidas, em pacientes que estão amamentando, em idosos e em crianças.

As habilidades motoras e a capacidade física necessárias para o desempenho de tarefas potencialmente perigosas, como conduzir veículos ou operar máquinas, podem ficar comprometidas.

Quando não forem possíveis a prevenção e o tratamento dos efeitos colaterais, o medicamento deverá ser suspenso, em conformidade com a decisão médica.

Os analgésicos opioides não causam dependência facilmente; não causam depressão respiratória clinicamente significante em pacientes com câncer, mesmo com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); não aceleram a morte nem deixam o paciente alheio ao ambiente em que está inserido.

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

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará de um dos seguintes medicamentos:

( ) codeína
( ) morfina
( ) metadona
( ) gabapentina

<table>
<tr><td colspan="3">Local: Data:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do paciente:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documento de identificação do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura do paciente ou do responsável legal</td></tr>
<tr><td>Médico responsável:</td><td>CRM:</td><td>UF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura e carimbo do médico
Data:_____</td></tr>
</table>

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.

APÊNDICE

ESCALA DE DOR LANNS
(ADAPTADA AO PORTUGUÊS DO BRASIL POR SCHESTATSKY ET AL., 2011) (6)

Nome: _____ Data: _____
Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação de dor estão funcionando. É importante obter este tipo de informação, pois ela pode ajudá-lo na escolha de um tratamento específico para o seu tipo de dor.

A. QUESTIONÁRIO DE DOR
- Pense na dor que você vem sentindo na última semana.
- Por favor, diga se qualquer uma das características abaixo se aplica à sua dor. Responda apenas SIM ou NÃO.

1) A sua dor se parece com uma sensação estranha e desagradável na pele? Palavras como "agulhadas", "choques elétricos" e "formigamento" são as que melhor descrevem estas sensações.
a) NÃO – Minha dor não se parece com isso.....[0]
b) SIM – Eu tenho este tipo de sensação com frequência.....[5]

2) A sua dor faz com que a cor da pele dolorida mude de cor? Palavras como "manchada" ou "avermelhada ou rosada" descrevem a aparência da sua pele.
a) NÃO – Minha dor não afeta a cor da minha pele.....[0]
b) SIM – Eu percebi que a dor faz com que minha pele mude de cor. .....[5]

3) A sua dor faz com a pele afetada fique sensível ao toque? [A ocorrência de] Sensações desagradáveis ou dolorosas ao toque leve ou mesmo ao toque da roupa ao vestir-se descrevem esta sensibilidade anormal.-
a) NÃO – Minha dor não faz com que minha pele fique mais sensível.....[0]
b) SIM – Minha pele é mais sensível ao toque nesta área.....[3]

4) A sua dor inicia de repente ou em crises, sem nenhuma razão aparente, quando você está parado, sem fazer nenhum movimento? Palavras como "choques elétricos", "dor em pontada" ou "dor explosiva" descrevem estas sensações.
a) NÃO – Minha dor não se comporta desta forma .....[0]
b) SIM – Eu tenho estas sensações com muita frequência.....[2]

5) A sua dor faz com que a temperatura da sua pele na área dolorida mude? Palavras como "calor" e "queimação" descrevem estas sensações.
a) NÃO – Eu não tenho este tipo de sensação.....[0]
b) SIM – Eu tenho estas sensações com frequência.....[1]

B. EXAME DA SENSIBILIDADE (preenchido pelo médico)
A sensibilidade da pele pode ser examinada comparando-se a área dolorida com a área contra-lateral ou nas áreas adjacentes não doloridas avaliando a presença de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LSA).

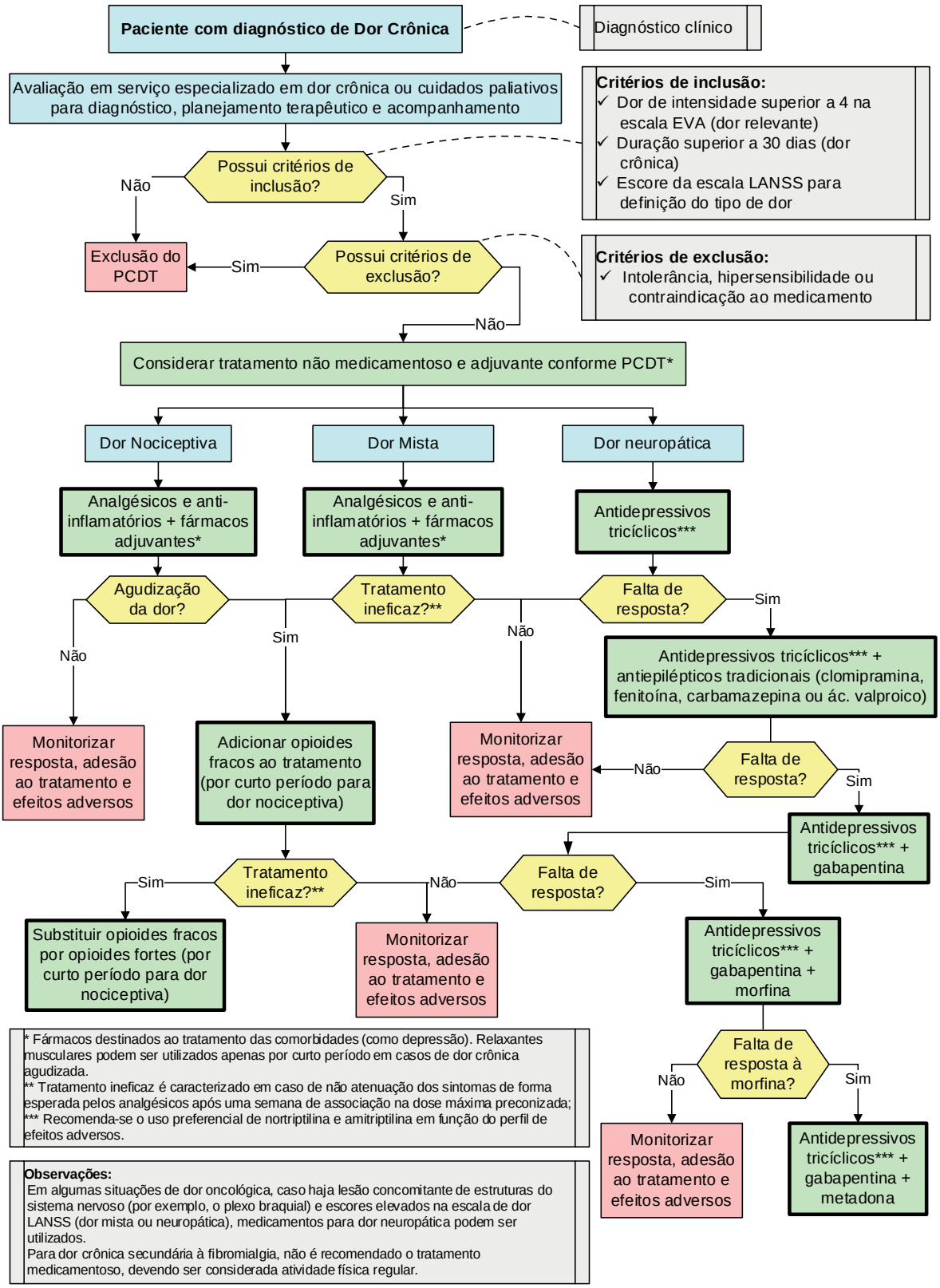
6) ALODINIA
Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não dolorida e, a seguir, ao toque da área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas no lado não dolorido e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo “picada” ou “latejante”) forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente.
a) NÃO – Sensação normal em ambas as áreas.....[0]
b) SIM – Alodinia somente na área dolorida.....[5]

7) ALTERAÇÃO DO LIMIAR POR ESTÍMULO DE AGULHA
a) Determine o limiar por estímulo de agulha pela comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 ml – sem a parte interna – suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não doloridas.
b) Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo, “nenhuma sensação” ou “somente sensação de toque” (LSA aumentado) ou “dor muito intensa” (LSA diminuído), isso significa que há um LSA alterado.
c) Caso a sensação de agulhada não for percebida em nenhuma área, conecte a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repita a manobra.
a) NÃO – Sensação igual em ambas as áreas.....[0]
b) SIM – Limiar por estímulo de agulha alterado no lado dolorido.....[3]

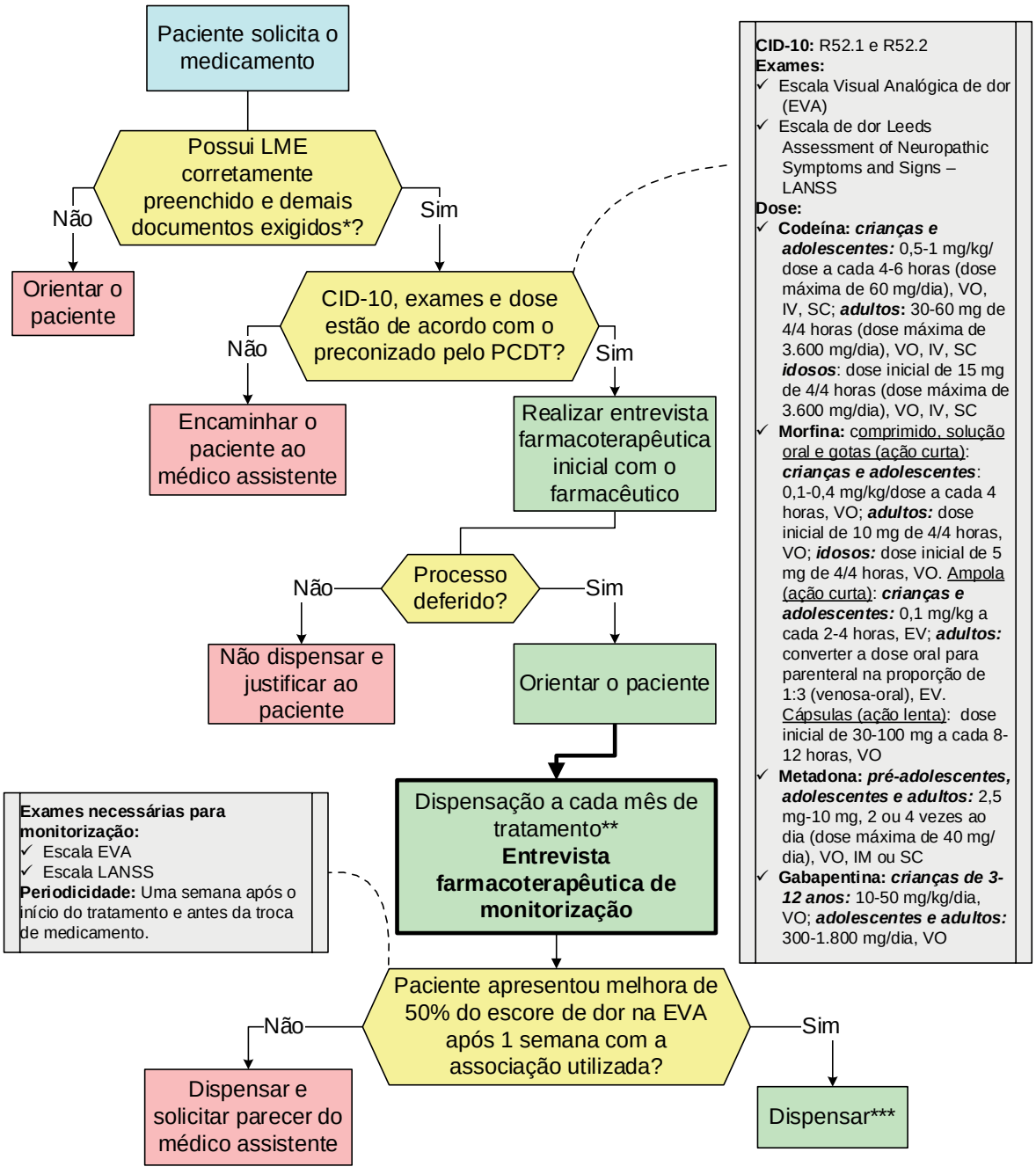
ESCORE:
Some os valores entre parênteses nos achados descritivos e de exame da sensibilidade para obter um escore global.
ESCORE TOTAL (máximo 24) .....

Se o escore for inferior a 12, [são improváveis de] estejam contribuindo para a dor do paciente.
Se o escore for igual ou superior a 12, provavelmente mecanismos neuropáticos estejam contribuindo para a dor do paciente.

Fluxograma de Tratamento
Dor crônica



Fluxograma de Dispensação de Codeína, Morfina, Metadona e Gabapentina Dor crônica

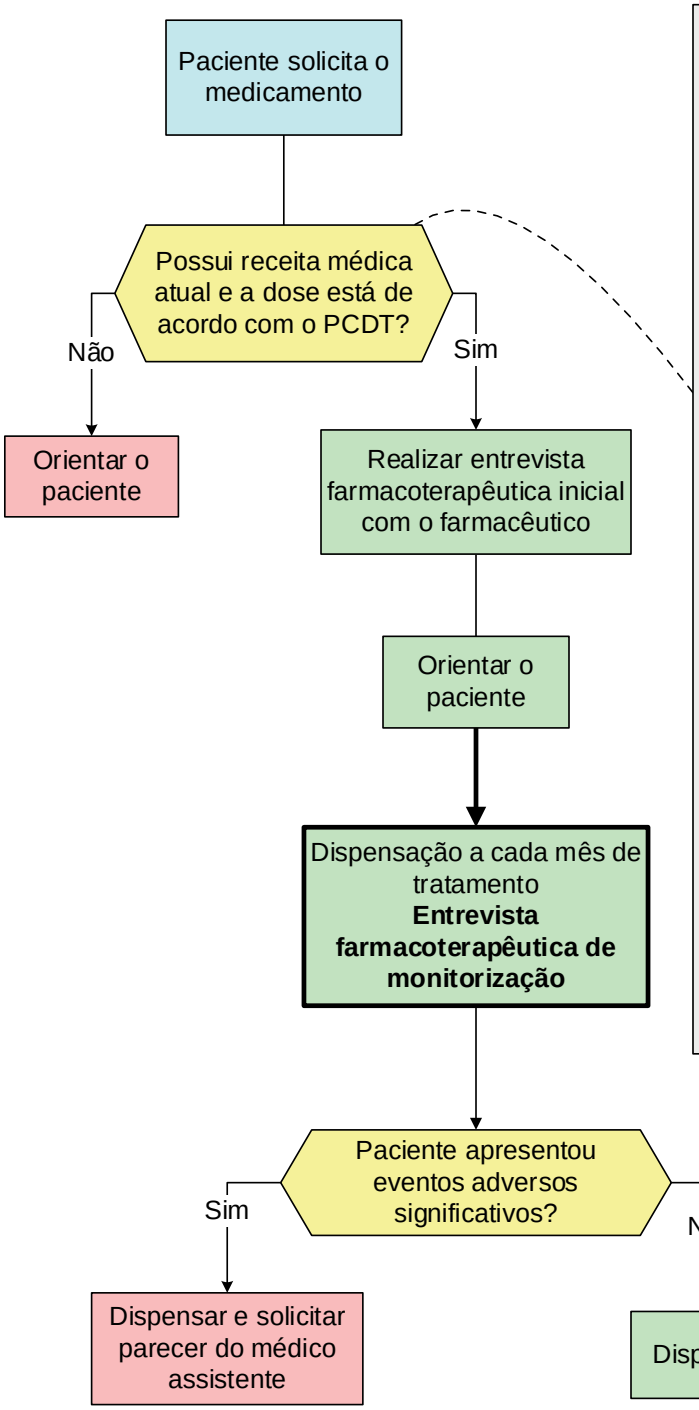


* Deverá ser apresentada a Receita de Controle Especial em duas vias (Anexo XVII da Portaria SVS/MS n. 344/1998), sendo a 1a via retida na Unidade Dispensadora e a 2a via devolvida ao paciente com o respectivo carimbo que identifique a dispensação. A Notificação de Receita "A" não será exigida para dispensação de codeína, morfina e metadona, a pacientes em tratamento ambulatorial e cadastrados no Programa Nacional de Assistência à Dor e Cuidados Paliativos do SUS.

**A quantidade de opioide dispensada para cada paciente em tratamento ambulatorial deverá ser suficiente para a manutenção do referido tratamento por um período máximo de 30 dias.

***As unidades dispensadoras ficam obrigadas a cumprir as exigências de escrituração e guarda estabelecidas nas Portarias SVS/MS n. 344/1998, e n. 6/1999.

Fluxograma de Dispensação de Ácido acetilsalisílico, Ácido valproico, Amitriptilina, Carbamazepina, Clomipramina, Dipirona, Fenitoína, Ibuprofeno, Nortriptilina, Paracetamol
Dor crônica



CID-10: R52.1 e R52.2
Dose:

- ✓ **Ácido valproico:** ***crianças com menos de 12 anos:*** 10-60 mg/kg/dia (dose máxima de 60 mg/kg/dia), VO; ***adolescentes com mais de 12 anos e adultos:*** 250-750 mg/dia (dose máxima de 60 mg/kg/dia), VO
- ✓ **Amitriptilina:** ***crianças e adolescentes:*** 0,1-2 mg/kg/dia, VO; ***adultos:*** 25-100 mg/dia, VO
- ✓ **Carbamazepina:** ***crianças de 6-12 anos:*** 5-20 mg/kg/dia (dose máxima de 35 mg/kg/dia), VO; ***adolescentes com mais de 12 anos e adultos:*** 400-1.200 mg/dia (dose máxima de 2.000 mg/dia), VO
- ✓ **Clomipramina:** ***crianças com mais de 10 anos e adolescentes:*** 25 mg/dia (dose máxima de 200 mg/dia ou 3 mg/kg/dia), VO; ***adultos:*** 25-250 mg/dia (dose máxima de 250 mg/dia), VO; ***idosos:*** 10-75 mg/dia (dose máxima de 75 mg/dia), VO
- ✓ **Dipirona:** ***crianças e adolescentes:*** 10-25 mg/kg a cada 6 horas, VO; ***adultos:*** 500 mg a cada 6 horas até 1.000 mg a cada 8 horas, VO
- ✓ **Fenitoína:** ***crianças com menos de 12 anos:*** 5-20 mg/kg/dia (dose máxima de 300 mg/dia), VO; ***adolescentes com mais 12 anos e adultos:*** 100-600 mg/dia (dose máxima de 600 mg/dia), VO
- ✓ **Ibuprofeno:** ***crianças e adolescentes***: 5-10 mg/kg/dia (dose máxima de 40 mg/kg/dia), VO; ***adultos:*** 200-400 mg a cada 4-6 horas (dose máxima de 2.400 mg/dia), VO
- ✓ **Nortriptilina:** ***crianças de 6-12 anos:*** 1-3 mg/kg/dia, VO; ***adolescentes acima de 12 anos:*** 30-50 mg/dia (dose máxima de 50 mg/dia), VO; ***adultos:*** 10-25 mg-150 mg/dia (dose máxima de 150 mg/dia), VO; ***idosos:*** 10-50 mg/dia, VO
- ✓ **Paracetamol:** ***crianças com menos de 12 anos:*** 10-15 mg/kg a cada 4-6 horas (dose máxima de 2.600 mg/dia), VO; ***adolescentes com mais de 12 anos e adultos:*** 500-1.000 mg a cada 6 horas (dose máxima de 4.000 mg/dia), VO

Ficha Farmacoterapêutica
Dor crônica

1 Dados do Paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação Farmacoterapêutica

2.1 Qual o tipo de dor?
☐ Dor Nociceptiva (Escala LANSS < 8). Valor escala LANSS: _____
☐ Dor Mista (Escala LANSS entre 8 e 16). Valor escala LANSS: _____
☐ Dor Neuropática (Escala LANSS >16). Valor escala LANSS: _____

2.2 Escala Visual Analógica (EVA) > 4?
☐ sim. Valor: _____
☐ não → Critério de exclusão

2.3 Duração da dor superior a 30 dias?
☐ sim. Quantos dias: _____
☐ não → Critério de exclusão

2.4 Primeiro tratamento para a dor crônica?
☐ sim
☐ não → Quais os medicamentos já utilizados e por quanto tempo?
_____
_____
_____

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais?_____
_____
_____

2.6 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____

3 Monitorização do Tratamento

	Inicial	1ª avaliação*	2ª avaliação**
Data prevista			
Data realizada			
Avaliação EVA			
Avaliação escala LANNS			

* 1 semana após o início do tratamento. ** Antes da troca do medicamento

3.1 Houve melhora de 50% do escore da dor na EVA?
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose ou substituição do esquema de tratamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
sim → Dispensar

3.2 Apresentou ausência de resposta ao tratamento nas doses máximas toleradas?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para substituição ou interrupção do tratamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.3.1

3.3.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Dor crônica
☐ **Ácido acetilsalicílico** ☐ **Ácido valproico** ☐ **Amitriptilina**
☐ **Carbamazepina** ☐ **Clomipramina** ☐ **Codeína** ☐ **Dipirona**
☐ **Fenitoína** ☐ **Gabapentina** ☐ **Ibuprofeno**
☐ **Morfina** ☐ **Metadona** ☐ **Nortriptilina** ☐ **Paracetamol**

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- Dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada muitas vezes a algum dano nos tecidos, que pode ser aguda (duração inferior a 30 dias) ou crônica (duração superior a 30 dias).

2 Medicamento

- Estes medicamentos aliviam a dor e melhoram a qualidade de vida.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- **Para xaropes, soluções e suspensões orais:** utilize um medidor de volume para tomar exatamente a quantidade prescrita. Os frascos das suspensões devem ser agitados antes de tomar.
- **Para as ampolas:** procure informações sobre todos os passos para aplicação das injeções com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada as seringas e agulhas a pós o uso.
- 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 os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: sonolência, prisão de ventre, náuseas, vômitos, dificuldade para respirar, perda de apetite, boca seca, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura e outros.

- Se você estiver em uso de ácido valproico e ocorrerem sinais mais acentuados como lentidão nos movimentos e confusão mental ou sintomas de diminuição do apetite, náuseas, vômitos e dor abdominal pode ser sinal de uma doença mais grave e, portanto procure atendimento médico 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.
- Alguns medicamentos indicados para o tratamento da dor podem interagir entre si, por isso não faça uso associado sem a orientação médica ou farmacêutica.

7 Avaliação das escalas de dor

- A aplicação das escalas de dor garantem uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos pode ser necessário ajustar a dose ou até interromper o tratamento.

8 Outras informações importantes

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- As habilidades de dirigir e operar máquinas podem ficar comprometidos, por isso, evite realizar estas atividades durante o tratamento.
- **Medicamentos antiepilépticos:** o uso destes medicamentos por mulheres que planejam deve ser discutido com o médico, visto que há relatos de problemas no feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- Pacientes diabéticos com indicação de uso de ácido valproico não devem utilizar a forma xarope, pois contém açúcar na sua composição.

9 Renovação da continuidade do tratamento

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

10 Em caso de dúvidas

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

11 Outras informações

_____

_____

_____

Se, por algum motivo, não usar o medicamento,
devolva-o à farmácia do SUS.

ESPONDILITE ANCILOSANTE

Portaria SAS/MS nº 640, de 24 de julho de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em 05/04/2014, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos ("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh], com limites para Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, English, Spanish, Portuguese, published in the last 10 years, foram encontrados 209 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'ankylosing spondylitis'/exp AND '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, foram encontrados 336 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se os termos ankylosing spondylitis, com busca limitada ao título, foram encontrados 4 artigos.

Dessas 549 referências, selecionaram-se revisões sistemáticas/metanálises, ensaios clínicos randomizados e artigos de revisão, segundo critérios metodológicos e cronológicos (Quadro 1). Foram excluídos trabalhos duplicados, relatos e series de casos e estudos de validação, sobre outras doenças, com desfechos laboratoriais, com animais, com terapias muito específicas não convencionais (terapias sem fundamentação fisiopatológica) ou indisponíveis no Brasil, restando 60 referências, incluídas neste Protocolo.

Quadro 1 - Critérios de seleção de referências bibliográficas

Tipos de publicação (total)	Especificações
Ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (1)	*Ankylosing spondylitis/AS no title/abstract* (publicados nos últimos 10 anos).
Revisões sistemáticas e meta-análises (2)	*Ankylosing spondylitis/AS no title/abstract* (publicados nos últimos 10 anos).
Artigos de revisão (3)	Critérios e recomendações estabelecidos (publicados nos últimos 3 anos).

Com o objetivo de incluir neste Protocolo referências esptecíficas sobre critérios de classificação e condutas oficiais recomendadas, bem como sobre a epidemiologia nacional da doença, também foram realizadas, na mesma data, as seguintes buscas no Medline/Pubmed:

- *(Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms]) AND criteria[Title]) AND (diagnostic[Title] or classification[Title]), totalizando 38 artigos;*
- *(Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms]) AND recommendations[Title]) AND (asas[Title] OR eular[Title]), totalizando 16 artigos; e*
- *Brazil[All Fields] AND ("spondylitis"[MeSH Terms] OR "spondylitis"[All Fields]), totalizando 136 artigos.*

Dos 190 estudos, foram excluídos trabalhos duplicados, relatos e séries de casos e estudos de validação, sobre outras doenças, com desfechos laboratoriais, com animais, com terapias muito específicas

Consultores: Rafael Chakr, Luiz Roberto de Fraga Brusch, Claiton Viegas Brenol, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Mileine Mosca, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

não convencionais ou indisponíveis no Brasil, com mais de 10 anos, em outras línguas que não o inglês, o português e o espanhol, restando 32 referências, incluídas neste Protocolo.

Foi também utilizada como referência na elaboração deste Protocolo a compilação *UpToDate,* versão 19.2.

Assim, no total, foram incluídas 93 referências, completando 96 com aquelas referentes a artigos conhecidos pelos autores.

2 Introdução

A espondilite ancilosante ou anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica classificada no grupo das espondiloartrites que acomete preferencialmente a coluna vertebral, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional progressiva do esqueleto axial. Assim, as formas mais iniciais de EA, nas quais o dano estrutural é menor ou inexistente, podem ser classificadas como espondiloartrites axiais (Quadro 2). A EA envolve adultos jovens, com pico de incidência em homens dos 20 aos 30 anos, especialmente em portadores do antígeno HLA-B27, o que, no Brasil, representa cerca de 60% dos pacientes (4-8). Dados nacionais revelam que 65% dos doentes de espondiloartrites são brancos e que pacientes negros apresentam pior qualidade de vida e avaliação global da doença do que brancos (9). Além disso, mulheres com espondiloartrites representam um terço dos pacientes e têm piores níveis de atividade de doença e de qualidade de vida do que homens (3).

O sintoma inicial costuma ser lombalgia, caracterizada por dor noturna, de início insidioso, que não melhora com repouso (mas melhora com exercícios). Além do comprometimento axial, a EA também costuma acometer articulações periféricas (oligoartrite de grandes articulações de membros inferiores) e pode causar manifestações extraesqueléticas, tais como uveíte anterior aguda (UAA), insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíacos, fibrose de lobos pulmonares superiores, compressão nervosa ou neurite, nefropatia ou amiloidose renal secundária. No Brasil, a maioria dos doentes de espondiloartrites com acometimento visceral apresenta EA ou artrite psoríaca (10). Das manifestações extra-articulares, a UAA é a manifestação extraesquelética mais comum, acometendo até 40% dos pacientes, especialmente os com HLA-B27 positivo (4). Dados observacionais de pacientes provenientes de 10 países ibero-americanos revelam que a UAA está associada, de forma positiva, a acometimento axial e HLA-B27 e, de forma negativa, a acometimento periférico e artrite psoríaca (11).

O comprometimento axial refere-se ao acometimento das estruturas do esqueleto axial (por exemplo, vértebras, articulações sacroilíacas, pelve), e o comprometimento periférico, ao acometimento das estruturas do esqueleto apendicular (por exemplo, dedos, calcâneo, joelhos). Em estudo multicêntrico brasileiro, os pacientes que tiveram o início da espondiloartrite (incluindo EA) antes dos 40 anos, apresentavam predomínio de sintomas axiais; os pacientes, predominantemente do sexo feminino, com início de sintomas mais tardio apresentavam sintomas periféricos (12).

Fatores de mau prognóstico de EA incluem mudanças estruturais radiográficas à avaliação inicial, acometimento do quadril, baixo nível socioeconômico, idade jovem no início da doença, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa persistentemente elevadas e atividade de doença persistentemente alta (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Actvity Index* – BASDAI igual ou superior a 4 - ver no Apêndice) (13).

No Brasil, cerca de 70% das espondiloartrites são EA, com um custo anual médio para a sociedade estimado em US$ 4.597,00 por paciente (8, 14). Além do custo social, a EA acarreta piora da qualidade de vida para o paciente, impactando de forma negativa diversos domínios da vida pessoal, inclusive a atividade sexual (15).

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

3 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- M45 Espondilite ancilosante
- M46.8 Outras espondilopatias inflamatórias especificadas

4 Diagnóstico

Inexistem critérios diagnósticos para EA, mas critérios de classificação facilitam a identificação das características mais importantes para o diagnóstico (16).

Os critérios ASAS *(Assessment of SpondyloArthritis International Society)* permitem a inclusão de pacientes com inflamação ainda sem destruição óssea, e os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, a oclusão de pacientes já com dano estrutural, numa fase mais avançada da doença (17). Na prática assistencial, ambos podem ser empregados, mas a tendência atual é usar preferencialmente os critérios ASAS.

Para o diagnóstico de doença inicial, os critérios ASAS são mais úteis para espondiloartrites axiais, podendo ser utilizados também para as espondiloartrites periféricas (17), segundo os quais pacientes com até 45 anos e lombalgia por mais de 3 meses são classificados como portadores de espondiloartrite axial em dois cenários (Quadro 2).

Quadro 2 - Critérios de classificação ASAS para espondiloartrites axiais

Critério obrigatório	a) Lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses e idade de início da doença até 45 anos.
Critérios possíveis (a ou b)	b) Sacroiliíte em exames de imagem* e, pelo menos, 1 característica de espondiloartrite.** c) HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite.**

* Radiografia simples (com sacroiliíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou ressonância magnética de articulações sacroilíacas (com edema de medula óssea). Graus de sacroiliíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroiliíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, ancilose total.

** Características de espondiloartrite: lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (em 24-48 horas de máxima dose tolerada), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27, proteína C reativa elevada.

Para o diagnóstico de doença estabelecida, são úteis os critérios de classificação modificados de Nova Iorque (18), nos quais são consideradas lombalgia, limitação de mobilidade axial e sacroiliíte radiográfica (Quadro 3). Para ser classificado como portador de espondilite ancilosante, o paciente deve apresentar, pelo menos, 1 critério clínico e 1 critério radiográfico.

Quadro 3 - Critérios de classificação modificados de Nova Iorque para espondilite ancilosante

Grupo de critérios	Descrição
Clínicos	a) Lombalgia inflamatória* por 3 meses ou mais de duração. b) Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média da variação bilateral dedo-chão** inferior a 10 cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober*** inferior a 5 cm). c) Expansão torácica diminuída**** (inferior a 2,5 cm).
Radiográficos	d) Radiografia com detecção de sacroiliíte bilateral graus 2-4.***** e) Radiografia com detecção de sacroiliíte unilateral graus 3 ou 4.

* Dor lombar que melhora com exercícios, mas não com repouso, que ocorre predominantemente à noite, com início insidioso, antes dos 40 anos.

** Em ortostatismo, mede-se a distância entre o terceiro quirodáctilo de cada mão e o chão na posição ereta e em flexão lateral máxima para cada lado; calcula-se a média das variações de altura.

*** Variação da distância mediana de 10 cm acima da quinta vértebra lombar (L5) à flexão do tronco com membros inferiores estendidos.

**** Variação da circunferência torácica inframamária na inspiração e expiração máximas.

***** Graus de sacroiliíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2,

alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroiliíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com até 45 anos que apresentarem o critério **a** e pelo menos um dos critérios **b** e **c**, abaixo:

a) lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses; e

b) sacroiliíte em exames de imagem e, pelo menos, 1 característica de espondiloartrite (Quadro 2) ou

c) antígeno HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite (Quadro 2).

Serão também incluídos pacientes com mais de 45 anos que apresentem pelo menos um dos critérios clínicos **a**, **b** ou **c** e pelo menos um dos critérios radiológicos **d** e **e**:

a) lombalgia inflamatória por 3 meses ou mais de duração;

b) limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média da variação bilateral dedo-chão inferior a 10 cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober inferior a 5 cm); ou

c) expansão torácica inferior a 2,5 cm; e

d) radiografia com detecção de sacroiliíte bilateral graus 2-4 ou

e) radiografia com detecção de sacroiliíte unilateral graus 3 ou 4.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou contraindicação absoluta ao uso dos medicamentos preconizados (Quadro 4).

7 Casos especiais

O uso de medicamentos deve ser considerado individualmente, com uma rigorosa avaliação do risco-benefício nos seguintes casos: gestantes, lactantes, crianças e adolescentes, pacientes com uveíte anterior aguda ou recorrente, infecção ativa ou com alto risco para infecção (úlcera crônica de perna, tuberculose latente, artrite séptica nos últimos 12 meses ou indefinidamente no caso de prótese não removida, infecções respiratórias persistentes ou recorrentes, cateter urinário de longa permanência), história de lúpus eritematoso sistêmico ou esclerose múltipla, doença maligna (excluindo carcinoma basocelular e malignidades tratadas há mais de 10 anos) ou estados de pré-malignidade e fibromialgia. A fibromialgia está presente em 15% dos pacientes com EA e pode causar piora dos índices de atividade de doença, funcionalidade e qualidade de vida (19). Com isso, ela deve ser identificada e tratada, conforme PCDT de Dor Crônica, nos pacientes com EA para não induzir erros no tratamento.

Espondilopatias inflamatórias, que incluem as doenças inflamatórias de coluna com ou sem sacroiliíte aos exames de imagem, estão contempladas pelos critérios de inclusão de espondiloartrites axiais (Quadro 2), devendo, portanto, ser tratadas segundo as recomendações deste Protocolo.

8 Tratamento

Os objetivos do tratamento da EA são aliviar a dor, a rigidez e a fadiga e preservar a postura adequada e as funções física e psicossocial (13).

Um dos focos do tratamento é o controle de atividade de doença. A avaliação de atividade de doença de um paciente com EA pode ser feita pelo escore BASDAI (Apêndice) (13). Um escore igual ou superior a 4 numa escala de 0 a 10 indica doença ativa (13). Na artrite periférica ou entesite de EA, a atividade de doença depende essencialmente da avaliação médica, já que o BASDAI se refere, principalmente, ao acometimento axial. Novos critérios, como o ASDAS *(Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)*, têm sido validados, contemplando diversas manifestações de atividade da doença. Como esse critério ainda não foi adotado de forma rotineira na prática assistencial, não será considerado neste PCDT (20).

De maneira geral, a resposta ao tratamento de EA axial ocorre quando há redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos no BASDAI num período mínimo de 12 semanas.

A conduta ideal para EA inclui tratamentos não medicamentoso e medicamentoso combinados (21-24), que serão discutidos a seguir.

8.1 Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso é essencial e deve ser sempre considerado. Seus dois princípios fundamentais são educação do paciente e realização de exercícios físicos (22). Os exercícios devem incluir alongamento, educação postural, atividades recreacionais ou hidroterapia (13, 25). Exercícios domiciliares não supervisionados são efetivos (26), mas fisioterapia individual ou em grupo parece ser ainda mais efetiva, podendo melhorar movimentos, função física e bem-estar geral (27-34). Terapia ocupacional, associações de pacientes e grupos de autoajuda também são úteis na melhora global dos indivíduos com EA (26-33).

8.2 Tratamento medicamentoso

O tratamento medicamentoso inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), sulfassalazina, metotrexato, glicocorticoides e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFs) (13). Esses fármacos estão contraindicados em caso de hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes ou em casos de contraindicação absoluta.

Quadro 4 - Contraindicações absolutas dos fármacos utilizados no tratamento da espondilite ancilosante (35)

FÁRMACOS	CONTRAINDICAÇÕES ABSOLUTAS
Ácido acetilsalicílico	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Doenças gástricas. - Insuficiências hepática, renal e cardíaca grave. - Hemofilia. - Uso de anticoagulantes. - Associação com metotrexato com dose acima de 15 mg/semana - Primeiro e último trimestres de gestação.
Metilprednisolona	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento.
Naproxeno, ibuprofeno	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Sangramento gastrointestinal não controlado. - Úlcera gastroduodenal. - Elevação de aminotransferases (ALT e AST)/transaminases (TGP e TGO) igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade (LSN). - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m^2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.

Metotrexato	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes-zóster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres). - Elevação de aminotransferases (ALT e AST)/transaminases (TGP e TGO) igual ou 3 vezes acima do LSN. - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 mL/min/1,73m^2 de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Sulfassalazina	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Porfiria. - Tuberculose sem tratamento. - Hepatites B ou C agudas. - Artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica. - Elevação de aminotransferases (ALT e AST)/transaminases (TGP e TGO) igual ou 3 vezes acima do LSN.
Adalimumabe, etanercepte, infliximabe.	- Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes-zóster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. - Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. - Doença neurológica desmielinizante.

Apesar de não haver superioridade de um AINE sobre outro, existe a necessidade de que haja mais uma opção terapêutica para o tratamento da EA, principalmente para aqueles pacientes com maior risco para eventos cardiovasculares e gastrintestinais. O naproxeno tem se revelado mais seguro com relação aos eventos cardiovasculares do que os outros AINEs utilizados para o tratamento da EA.

Em metanálise que comparou AINEs com placebo, foi demonstrado que o ibuprofeno e o diclofenaco possuem risco relativo (RR) similares (RR=1,51 e 1,63, respectivamente) para eventos cardiovasculares. O naproxeno foi o único AINE que não aumentou o risco relativo para tal evento (RR=0,92), podendo isso ser explicado pela sua maior capacidade de inibição da agregação plaquetária (36). Em revisão sistemática de estudos observacionais (caso-controle e coortes), o naproxeno revelou-se como o AINE com menor risco relativo para infarto agudo do miocárdio (RR=0,98) comparado com o ibuprofeno (RR=1,07) e diclofenaco (RR=1,44) (37).

Em revisão sistemática, tanto os AINEs quanto os anti-TNFs tiveram benefícios comparáveis em termos de dor, função física e avaliação global do paciente nos ensaios clínicos randomizados selecionados (38). Em ensaio clínico randomizado de 28 semanas comparando naproxeno mais placebo com naproxeno mais infliximabe, pacientes com EA inicial ativa tiveram chance duas vezes maior de atingir remissão quando receberam anti-TNF com naproxeno (39). A remissão se manteve por 6 meses de forma semelhante entre os grupos após a interrupção do anti-TNF e o uso de naproxeno ou de nenhum tratamento (40). Em outro ensaio clínico randomizado de 6 meses com seguimento aberto de 5 anos, o único preditor de remissão sustentada foi a capacidade de atingir remissão aos

3 meses de tratamento com anti-TNF (41). Apesar de não haver evidências inequívocas de inibição de dano estrutural, o início do tratamento medicamentoso tem sido antecipado em pacientes com EA (1, 42).

Cerca de 75% dos casos de EA irão responder a AINEs, não havendo evidência de superioridade de um agente sobre os demais (13, 22). Apesar de eficácias similares, há respostas terapêuticas individuais e diferenciadas. Em pacientes não responsivos a um dado AINE, pode-se substituí-lo por outro, devendo a escolha ser individualizada conforme contraindicações de cada medicamento, conveniência para o paciente, toxicidade relativa, custo e experiência de uso (43).

Embora alguns poucos estudos tenham sugerido um efeito protetor na progressão radiográfica da doença com o uso contínuo de AINEs, os resultados não foram reproduzidos, recomendando-se esse esquema somente para pacientes persistentemente sintomáticos e com doença ativa (13, 22, 44, 45).

Em metanálise de 11 ensaios clínicos randomizados, incluindo 895 doentes de EA segundo os critérios de Nova Iorque, o benefício de sulfassalazina sobre placebo se deu na velocidade de sedimentação globular e na gravidade da rigidez axial, favorecendo a sulfassalazina. Nessa metanálise, o único trabalho com benefício de sulfassalazina nos desfechos primários, que incluíam medidas de mobilidade, lombalgia e bem-estar, foi também o realizado com pacientes com menor tempo de doença e mais artrite periférica. Talvez os pacientes com menor tempo de doença, artrite periférica e maiores níveis de velocidade de sedimentação globular sejam os que mais se beneficiem de sulfassalazina (46).

Em uma metanálise com 3 ensaios clínicos, incluindo 116 portadores de EA pelos critérios de Nova Iorque, na sua maioria homens com mais de 5 anos de doença, o benefício de metotrexato comparado com placebo foi questionável, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos primários estudados (por exemplo, dor, capacidade funcional, artrite, entesite, alterações radiográficas), mas apenas em desfechos compostos, incluindo rigidez matinal, bem-estar físico, atividade de doença e capacidade funcional (47).

O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença (axial e periférica) ativa e falha terapêutica inicial com o uso de AINEs (1, 48, 49). Em metanálise sobre a eficácia dos anti-TNFs adalimumabe, etanercepte e infliximabe na EA, 60% dos pacientes que receberam anti-TNFs apresentaram melhora de pelo menos 20% no desfecho composto, incluindo dor, limitação funcional, atividade de doença e inflamação, versus 22% do grupo placebo em um período inferior a 24 semanas, não havendo superioridade de nenhum dos agentes sobre os demais (48). Três foi o número necessário para tratar (NNT) calculado (48).

Posteriormente, foram publicados estudos demonstrando os benefícios do anti-TNF golimumabe na EA (50-55). Em outra metanálise mais recente, incluindo 18 ensaios clínicos randomizados com adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe, não foram observadas diferenças de eficácia ou segurança entre os anti-TNFs (56). Assim, não há superioridade do golimumabe em relação aos anti-TNFs já disponíveis e com maior experiência de uso, não sendo, por tais motivos, o golimumabe incluído neste Protocolo.

Em geral, o benefício é rápido, em menos de 6 semanas, e mantido por até 10 anos (42, 57-61). Estudos abertos sugerem um possível benefício dos anti-TNFs em fases bem iniciais ou avançadas de EA, mas sem comprovação em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (62, 63). Em estudos populacionais, os fatores associados a melhor resposta aos anti-TNFs foram idade jovem, sexo masculino, proteína C reativa elevada, presença de HLA-B27, menos fadiga e ausência de uso prévio de anti-TNFs (64, 65). Após 1 ano, cerca de 75% dos pacientes mantiveram boa resposta clínica e, após 2 anos, cerca de 60% (65). Até o momento, consideram-se os anti-TNFs igualmente eficazes, não havendo recomendação baseada em evidência do uso de um agente antes dos outros (1, 22, 48, 66). Segundo estudos de registro populacional, havendo falha de um anti-TNF, é possível a troca por outro, com uma resposta clínica precoce esperada em cerca de 30% dos indivíduos (67, 68).

Inexistem estudos que comparem diretamente certolizumabe e outros anti-TNFs na EA. Também não há metanálises publicadas comparando certolizumabe com outros anti-TNFs aprovados no tratamento de EA (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe). Os resultados do único ensaio clínico randomizado publicado até o momento sugerem que a eficácia seja semelhante à dos outros anti-TNFs (69), sendo necessários mais estudos.

Em ensaio clínico randomizado comparando prednisolona (20 mg e 50 mg) com placebo, mais pacientes atingiram melhora de, pelo menos, 50% na atividade de EA medida pelo BASDAI. Somente

com a dose de 50 mg de prednisolona foi observada mudança no escore BASDAI estatisticamente diferente da observada no grupo placebo, entretanto a significância clínica e a duração do efeito necessitam de estudos mais aprofundados (70). Apesar da escassez de trabalhos sobre o uso de glicocorticoide sistêmico ou intra-articular, ele pode ser considerado, segundo recomendação internacional (22).

O tratamento de EA pode ser instituído conforme a manifestação musculoesquelética predominante: axial (lombalgia inflamatória) ou periférica (artrite ou entesite).

O tratamento da lombalgia inflamatória deve respeitar o seguinte protocolo:

- no diagnóstico, se o escore BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático (AINE) e implementar medidas não medicamentosas;
- no diagnóstico, se o escore BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se prescrever AINE conforme esquemas de administração;
- se houver falha com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por outro;
- se houver falha com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF;
- se houver hipersensibilidade com com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por um outro;
- se houver falha com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por um outro.

O tratamento da artrite periférica ou da entesite deve respeitar o seguinte protocolo:

- implementar as medidas não medicamentosas;
- considerar sempre a infiltração intra-articular de glicocorticoide ao longo do acompanhamento do paciente;
- se houver falha com a infiltração, deve-se usar AINE em dose preconizada;
- se houver falha persistente com a infiltração e com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por um outro;
- se houver falha persistente com a infiltração e com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contraindicação de uso de sulfassalazina);
- se o uso de AINE estiver contraindicado, deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contraindicação de uso de sulfassalazina);
- se houver falha persistente com a infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total e com sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar um anti-TNF;
- se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por um outro;
- se houver falha com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por um outro.

8.3 Fármacos

- Ácido acetilsalicílico: comprimidos de 500 mg
- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg, solução oral de 50 mg/mL
- Naproxeno: comprimidos de 250 mg e 500 mg
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg
- Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco-ampola com 50 mg/2 mL
- Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg
- Etanercepte: frasco-ampola ou seringa preenchida de 25 mg e 50 mg
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg/10 mL

8.4 Esquemas de administração

- Ácido acetilsalicílico: 2.000 mg/dia a 4.000 mg/dia, por via oral, divididos em 4 administrações (6/6 horas). Considerar a utilização de inibidor da bomba de prótons (omeprazol) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE

- Ibuprofeno: 600 mg/dia a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas)
- Naproxeno: 500 mg/dia a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas)
- Sulfassalazina: 500 mg/dia a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas)
- Metiprednisolona: 40 mg a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses
- Metotrexato: 7,5 mg a 25 mg, por via oral, subcutânea ou intramuscular, a cada semana
- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, quatro vezes/mês
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, a cada 2 meses

8.5 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

O tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo o tratamento ser mantido enquanto houver benefício clínico. Apesar de alguns estudos observarem manutenção de remissão após a retirada dos biológicos anti-TNF (60, 71, 72), inexistem critérios para a interrupção do tratamento. Após a remissão, a maioria dos pacientes apresenta recidiva com a interrupção do tratamento (49). Na falha ao segundo anti-TNF (ausência de resposta depois de, pelo menos, 6 meses de uso da dose preconizada), pode ser considerado um terceiro anti-TNF, embora as evidências em favor dessa conduta sejam escassas (67, 68). Na ausência de resposta com o terceiro anti-TNF utilizado por, pelo menos, 6 meses, deve haver interrupção dessa terapia.

8.6 Benefícios esperados

Com o tratamento adequado, espera-se melhora da dor, rigidez axial e periférica, capacidade funcional e laboral e qualidade de vida do paciente (20, 23, 27-31, 38, 42, 46-48, 65, 67, 73-96).

9 Monitorização

Devem ser monitorizados as resposta terapêutica, efeitos colaterais e risco cardiovascular (21, 22, 97).

A resposta ao tratamento de EA axial consiste na redução mínima de 50% ou de 2 pontos (valor absoluto) no escore BASDAI (1). Artrite periférica, entesite e dactilite são avaliadas por anamnese e exame físico. Reavaliações clínicas podem ser realizadas a cada 3 meses em doença ativa e anualmente em doença estável (1, 22). Exames laboratoriais (por exemplo, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa), que devem ser feitos antes e durante o tratamento (nos períodos de maior atividade de doença, a cada 1-3 meses e de menor, a cada 3 meses), são úteis na avaliação de atividade de doença. Radiografias simples de articulações sacroilíacas, bacia, coluna dorsal e lombossacra podem ser realizadas no início do acompanhamento e a cada 2 anos, buscando danos estruturais evolutivos, que, quando presentes, indicam mudança de tratamento (1, 22).

Exames laboratoriais, tais como hemograma, plaquetas, creatinina, AST e ALT, devem ser realizados antes do início do tratamento, constituindo o painel laboratorial de monitorização trimestral dos principais eventos adversos relacionados a AINEs, sulfassalazina, metotrexato e anti-TNFs (Quadro 5). Antes do início do uso dos anti-TNFs, recomenda-se a investigação de tuberculose latente (teste tuberculínico radiografia de tórax), de hepatites virais B e C e de infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) (13). Casos positivos devem ser considerados como especiais e a conduta deve ser individualizada. De forma geral, a tuberculose latente pode receber tratamento conjuntamente com o uso de anti-TNF após tempo adequado de quimioprofilaxia. Não há necessidade de repetir HLA-B27 durante o acompanhamento dos pacientes. Teste tuberculínico, radiografia de tórax e sorologias para hepatites B e C e HIV só devem ser repetidos a critério médico.

Durante o uso de imunossupressores, especialmente os anti-TNFs, a eficácia de algumas vacinas, tais como antipneumocócica e contra influenza, pode ser reduzida. O uso de vacinas com vírus vivos (vacina oral contra poliomielite – Sabin, sarampo, varicela, febre amarela e bacilo de Calmette-Guerin – BCG) é contraindicado (13, 98).

Quadro 5 - Monitorização dos principais efeitos adversos no tratamento de espondilite ancilosante

Medicamento	Avaliação	Conduta diante de alterações
Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP a cada 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN): reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50ml/minuto: administrar 50% da dose. - Depuração de creatinina endógena abaixo de 10ml/minuto: evitar o uso do medicamento.
Sulfassalazina	Hemograma, AST/ TGO e ALT/ TGP a cada 3 meses	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Etanercepte, Adalimumabe e Infliximabe	Hemograma, AST/ TGO e ALT/ TGP a cada 3 meses.	- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tempo de tratamento de EA é imprevisível (13). Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas (71). Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Se houver recidiva, retoma-se o tratamento segundo as recomendações deste Protocolo.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Recomenda-se que o tratamento de EA seja feito por equipe em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o controle da doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas próprias, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nessa atividade, devendo ser preferencialmente um reumatologista. Para a administração de anti-TNF intravenoso, é essencial o atendimento centralizado, para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewe R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):905-8.
2. Kydd A, March L. Smoking and ankylosing spondylitis: A systematic review. J Rheumatol. 2012;39(8):1710-1.
3. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. Clin Rheumatol. 2011;31(4):687-95.
4. Yu DT. Clinical manifestations of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate; 2011.
5. Conde RA, Sampaio-Barros PD, Donadi EA, Kraemer MH, Persoli L, Coimbra IB, et al. Frequency of the HLA-B27 alleles in Brazilian patients with AS. J Rheumatol. 2003;30(11):2512.
6. Gallinaro AL, Ventura C, Barros PD, Goncalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). Rev Bras Reumatol. 2010;50(5):581-9.
7. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. J Rheumatol. 2010;37(6):1195-9.
8. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. Am J Med Sci. 2011;341(4):287-8.
9. Skare TL, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bertolo MB, et al. Ethnic influence in clinical and functional measures of Brazilian patients with spondyloarthritis. J Rheumatol. 2011;39(1):141-7.
10. Rodrigues CE, Vieira WP, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, et al. Low prevalence of renal, cardiac, pulmonary, and neurological extra-articular clinical manifestations in spondyloarthritis: analysis of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. Rev Bras Reumatol. 2012;52(3):375-83.
11. Sampaio-Barros PD, Pereira IA, Hernandez-Cuevas C, Berman A, Burgos-Vargas R, Gutierrez MA, et al. An analysis of 372 patients with anterior uveitis in a large Ibero-American cohort of spondyloarthritis: the RESPONDIA Group. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(4):484-9.
12. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Goncalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: a study of 1424 Brazilian patients. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(3):351-7.
13. Yu DT. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate; 2011.
14. Torres TM, Ferraz MB, Ciconelli RM. Resource utilisation and cost of ankylosing spondylitis in Brazil. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(4):490-7.
15. Gallinaro AL, Akagawa LL, Otuzi MH, Sampaio-Barros PD, Goncalves CR. Sexual activity in ankylosing spondylitis. Rev Bras Reumatol. 2012;52(6):887-91.
16. Yu DT. Diagnosis and differential diagnosis of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate; 2011.
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
18. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27(4):361-8.

19. Azevedo VF, Paiva Edos S, Felippe LR, Moreira RA. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. Rev Bras Reumatol. 2011;50(6):646-50.
20. Pedersen SJ, Sorensen IJ, Hermann KGA, Madsen OR, Tvede N, Hansen MS, et al. Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor (alpha) inhibitors. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010;69(6):1065-71.
21. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, Collantes E, Davis JC, Jr., Dijkmans B, et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65(4):442-52.
22. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2011;70(6):896-904.
23. Sidiropoulos PI, Hatemi G, Song IH, Avouac J, Collantes E, Hamuryudan V, et al. Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. Rheumatology (Oxford). 2008;47(3):355-61.
24. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, van der Heijde D. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2012;51(8):1388-96.
25. Silva EM, Andrade SC, Vilar MJ. Evaluation of the effects of Global Postural Reeducation in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2011.
26. Rodriguez-Lozano C, Juanola X, Cruz-Martinez J, Pena-Arrebola A, Mulero J, Gratacos J, et al. Outcome of an education and home-based exercise programme for patients with ankylosing spondylitis: a nationwide randomized study. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(5):739-48.
27. Ribeiro F, Leite M, Silva F, Sousa O. [Physical exercise in the treatment of Ankylosing Spondylitis: a systematic review]. Acta Reumatol Port. 2007;32(2):129-37.
28. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008(1).
29. Nghiem FT, Donohue JP. Rehabilitation in ankylosing spondylitis. Curr Opin Rheumatol. 2008;20(2):203-7.
30. Sangala JR, Dakwar E, Uribe J, Vale F. Nonsurgical management of ankylosing spondylitis. Neurosurg Focus. 2008;24(1):E5.
31. Passalent LA. Physiotherapy for ankylosing spondylitis: evidence and application. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(2):142-7.
32. Kjeken I, Bo I, Ronningen A, Spada C, Mowinckel P, Hagen KB, et al. A three-week multidisciplinary in-patient rehabilitation programme had positive long-term effects in patients with ankylosing spondylitis: randomized controlled trial. J Rehabil Med. 2012;45(3):260-7.
33. Staalesen Strumse YA, Nordvag BY, Stanghelle JK, Roisland M, Winther A, Pajunen PA, et al. Efficacy of rehabilitation for patients with ankylosing spondylitis: comparison of a four-week rehabilitation programme in a Mediterranean and a Norwegian setting. J Rehabil Med. 2011;43(6):534-42.
34. Masiero S, Bonaldo L, Pigatto M, Lo Nigro A, Ramonda R, Punzi L. Rehabilitation treatment in patients with ankylosing spondylitis stabilized with tumor necrosis factor inhibitor therapy: a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2011;38(7):1335-42.
35. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl 2:i2-45.
36. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2006;332(7553):1302-8.
37. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;98(3):266-74.
38. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: Results of a meta-analysis. Rheumatology. 2010;49(7):1317-25.
39. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. Ann Rheum Dis. 2013;73(1):101-7.
40. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised,

open-label follow-up study, INFAST Part 2. Ann Rheum Dis. 2013;73(1):108-13.
41. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2012;71(5):700-6.
42. Goh L, Samanta A. A systematic medline analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis. Rheumatology International. 2009;29(10):1123-35.
43. Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia clínica - fundamentos da terapêutica racional. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
44. Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. Arthritis Rheum. 2005;52(6):1756-65.
45. Boersma JW. Retardation of ossification of the lumbar vertebral column in ankylosing spondylitis by means of phenylbutazone. Scand J Rheumatol. 1976;5(1):60-4.
46. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. Journal of Rheumatology. 2006;33(4):722-31.
47. Lin JF, Chen JM, Liu C. A systematic review of methotrexate for ankylosing spondylitis. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2007;7(4):260-6.
48. Montilla Salas J, Munoz Gomariz E, Collantes Estevez E. Meta-analysis of efficacy of anti-TNF alpha therapy in ankylosing spondylitis patients. Reumatologia Clinica. 2007;3(5):204-12.
49. Yu DT. General guidelines for cost-conscious use of anti-tumor necrosis factor alpha agents in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. UpToDate; 2011.
50. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2012;71(5):661-7.
51. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2012;71(6):878-84.
52. Zlnay M, Zlnay D. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis - Results from go-raise study. Rheumatologia. 2010;24(2):49-54.
53. Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(9):1266-71.
54. Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-alpha inhibitor. Clin Ther. 2010;32(10):1681-703.
55. Inman RD, Davis JC, Jr., Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402-12.
56. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. Rheumatol Int. 2013;33(9):2199-213.
57. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Research and Therapy. 2009;11(4).
58. Martin-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol. 2010;28(2):238-45.
59. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years-early clinical response predicts long-term outcome. Rheumatology. 2011;50(9):1690-9.
60. Baraliakos X, Kiltz U, Heldmann F, Sieper J, Braun J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in established disease. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(4 Suppl 78):S43-6.
61. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewe R, Sieper J, Burmester GR, et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(4):672-80.

62. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. Arthritis and Rheumatism. 2008;58(7):1981-91.
63. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. Ann Rheum Dis. 2008;67(9):1218-21.
64. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2009;36(4):801-8.
65. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. Ann Rheum Dis. 2010;69(11):2002-8.
66. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, D'Angelo S, Ramonda R, Addimanda O, et al. Remission in ankylosing spondylitis treated with anti-TNF-alpha drugs: a national multicentre study. Rheumatology (Oxford). 2013;52(10):1914-9.
67. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):157-63.
68. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(6):1010-3.
69. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):39-47.
70. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. Ann Rheum Dis. 2013;73(1):243-6.
71. Song IH, Haibel H, Poddubnyy D, Braun J, Sieper J. Withdrawal of biologic therapy in axial spondyloarthritis: the experience in early disease. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(4 Suppl 78):S37-42.
72. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. Ann Rheum Dis. 2012;71(7):1212-5.
73. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: A reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. Drugs. 2001;61(9):1351-78.
74. Dougados M, Behier JM, Jolchine I, Calin A, Van Heijde DD, Olivieri I, et al. Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: A six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. Arthritis and Rheumatism. 2001;44(1):180-5.
75. Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. Journal of Rheumatology. 2006;33(9):1805-12.
76. Sieper J, Klopsch T, Richter M, Kapelle A, Rudwaleit M, Schwank S, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: Results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2008;67(3):323-9.
77. Geher P, Nagy MB, Pentek M, Toth E, Brodszky V, Gulacsi L. The role of biologic agents in the therapy of ankylosing spondylitis. Orvosi Hetilap. 2006;147(26):1203-13.
78. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment. 2007;11(28):1-113.
79. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: Evaluation of the evidence from randomised controlled trials. International Journal of Clinical Practice. 2009;63(7):1068-84.
80. Li SH, Ma B, Tan JY, Yang KH. Efficacy and safety of etanercept for patients with ankylosing spondylitis: A systematic review. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2009;9(4):423-9.
81. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Salvarani C, Olivieri I, et al. Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor (alpha) therapy: Is there a need for more comprehensive screening procedures? Arthritis Care and Research. 2009;61(6):801-12.
82. Diaz-Lagares C, Belenguer R, Ramos-Casals M. Systematic review on the use of adalimumab in autoinmune. Efficacy and safety in 54 patients. Reumatologia Clinica. 2010;6(3):121-7.

83. Forseth KO, Hafstrom I, Husby G, Opava C. Comprehensive rehabilitation of patients with rheumatic diseases in a warm climate: a literature review. J Rehabil Med. 2010;42(10):897-902.
84. Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). Arthritis and Rheumatism. 2005;52(2):582-91.
85. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65(12):1572-7.
86. Van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis and Rheumatism. 2006;54(7):2136-46.
87. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. Rheumatology. 2007;46(6):999-1004.
88. Li EK, Griffith JF, Lee VW, Wang YX, Li TK, Lee KK, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: A clinical and magnetic resonance imaging correlation. Rheumatology. 2008;47(9):1358-63.
89. Zhang J, Zhang YM, Zhang JL, Deng XH, Huang F. Efficacy of etanercept in patients with ankylosing spondylitis: A double-blind, randomized, placebo controlled trial. Chinese Journal of New Drugs. 2009;18(19):1846-9+81.
90. Inman RD, Maksymowych WP. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. Journal of Rheumatology. 2010;37(6):1203-10.
91. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RGW. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: A randomized placebo-controlled study. Journal of Rheumatology. 2010;37(8):1728-34.
92. Braun J, Van Der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind trial. Arthritis and Rheumatism. 2011;63(6):1543-51.
93. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). Annals of the Rheumatic Diseases. 2011;70(5):799-804.
94. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): A 48-week randomised controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2011;70(4):590-6.
95. Tubach F, Pham T, Skomsvoll JF, Mikkelsen K, Bjorneboe O, Ravaud P, et al. Stability of the patient acceptable symptomatic state over time in outcome criteria in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2006;55(6):960-3.
96. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. Arthritis and Rheumatism. 2009;60(1):93-102.
97. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):325-31.
98. Franca IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2012;51(11):2091-8.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Naproxeno, Sulfassalazina, Metotrexato, Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **naproxeno, sulfassalazina, metotrexato, adalimumabe, etanercepte e infliximabe,** indicados para o tratamento da **espondilite ancilosante.**

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:

- melhora dos sintomas da doença, como dor e rigidez;
- melhora da qualidade de vida.

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

- **naproxeno, sulfassalazina, adalimumabe, etanercepte e infliximabe:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- **metotrexato:** medicamento classificado na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar);
- **efeitos adversos do naproxeno:** dor abdominal, sede, constipação, diarreia, dispneia, náusea, estomatite, azia, sonolência, vertigens, enxaquecas, tontura, erupções cutâneas, prurido, sudorese, distúrbios auditivos e visuais, palpitações, edemas, dispepsia e púrpura;
- **efeitos adversos da sulfassalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, 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 no número de plaquetas no sangue (aumentam os riscos de sangramento), piora nos sintomas da retocolite ulcerativa, problemas no figado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);
- **efeitos adversos do metotrexato:** problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos no sangue, diminuição no número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioletas, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira e vômitos; efeitos adversos mais raros e dependentes da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e com perda de áreas da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele. Também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;
- **efeitos adversos do adalimumabe, etanercepte e infliximabe:** reações no local da aplicação (como dor e coceira), dor de cabeça, tosse, náusea, vômitos, febre, cansaço, alteração na pressão arterial até reações mais graves, que incluem infecções oportunísticas fúngicas e bacterianas como tuberculose, histoplasmose, aspergilose e nocardiose, podendo, em casos raros, ser fatal;
- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao(s) fármaco(s) ou aos componentes da fórmula.

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

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) naproxeno
( ) sulfassalazina
( ) metotrexato
( ) adalimumabe
( ) etanercepte
( ) infliximabe

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 e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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

Nota 2: A administração intra-articular de metilprednisolona é compatível com o procedimento 03.03.09.003-0 - Infiltração de substâncias em cavidade sinovial, da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

APÊNDICE

BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACTIVITY INDEX - BASDAI
(versão validada para o Português)

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0_____10 cm
Nenhum Intenso

2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0_____10 cm
Nenhum Intenso

3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0_____10 cmNenhum Intenso

4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0_____10 cm
Nenhum Intenso

5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que acorda?

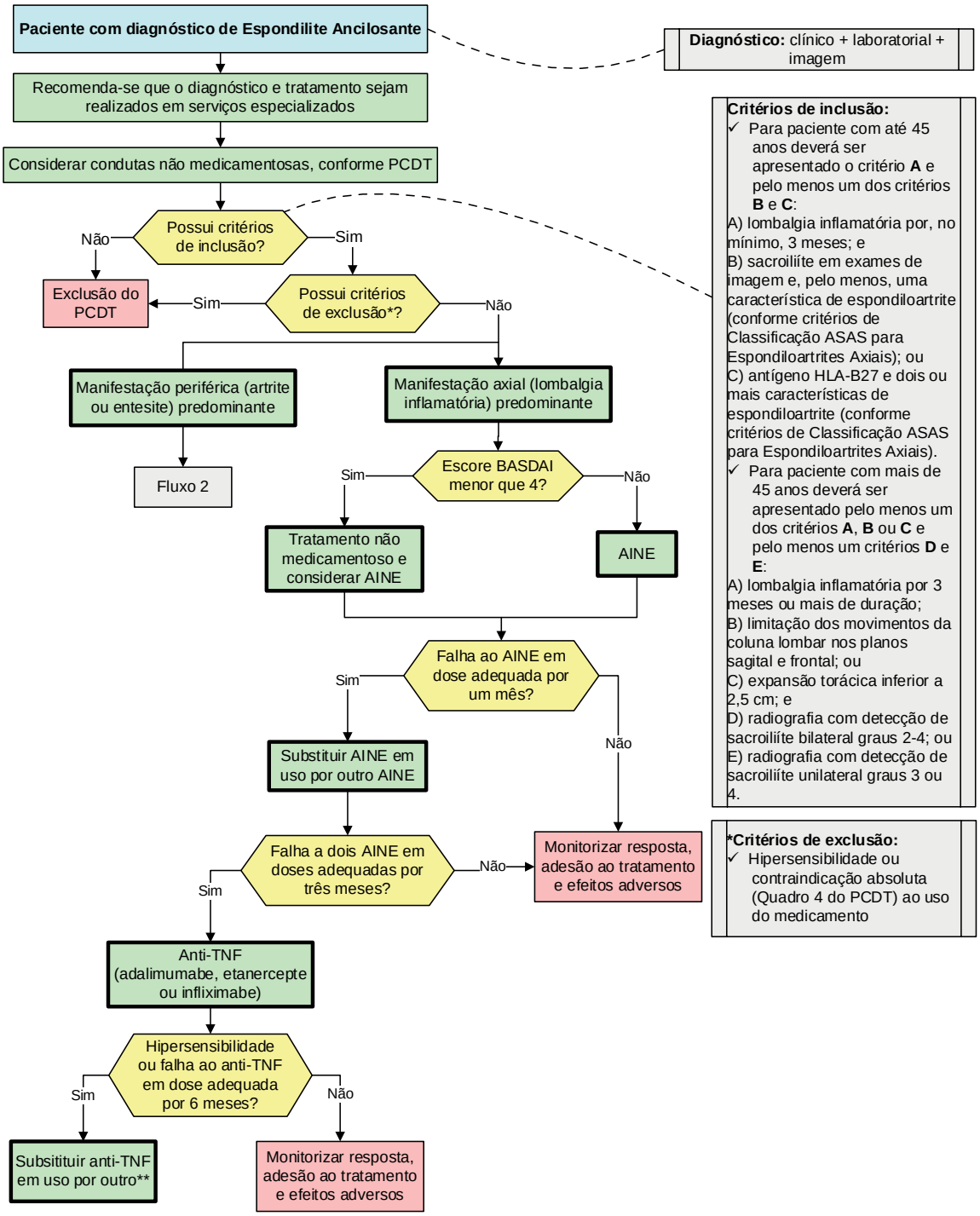
0_____10 cm
Nenhum Intenso

6. Quanto tempo dura a rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

_____0h 30min 1h 1h 30min 2h

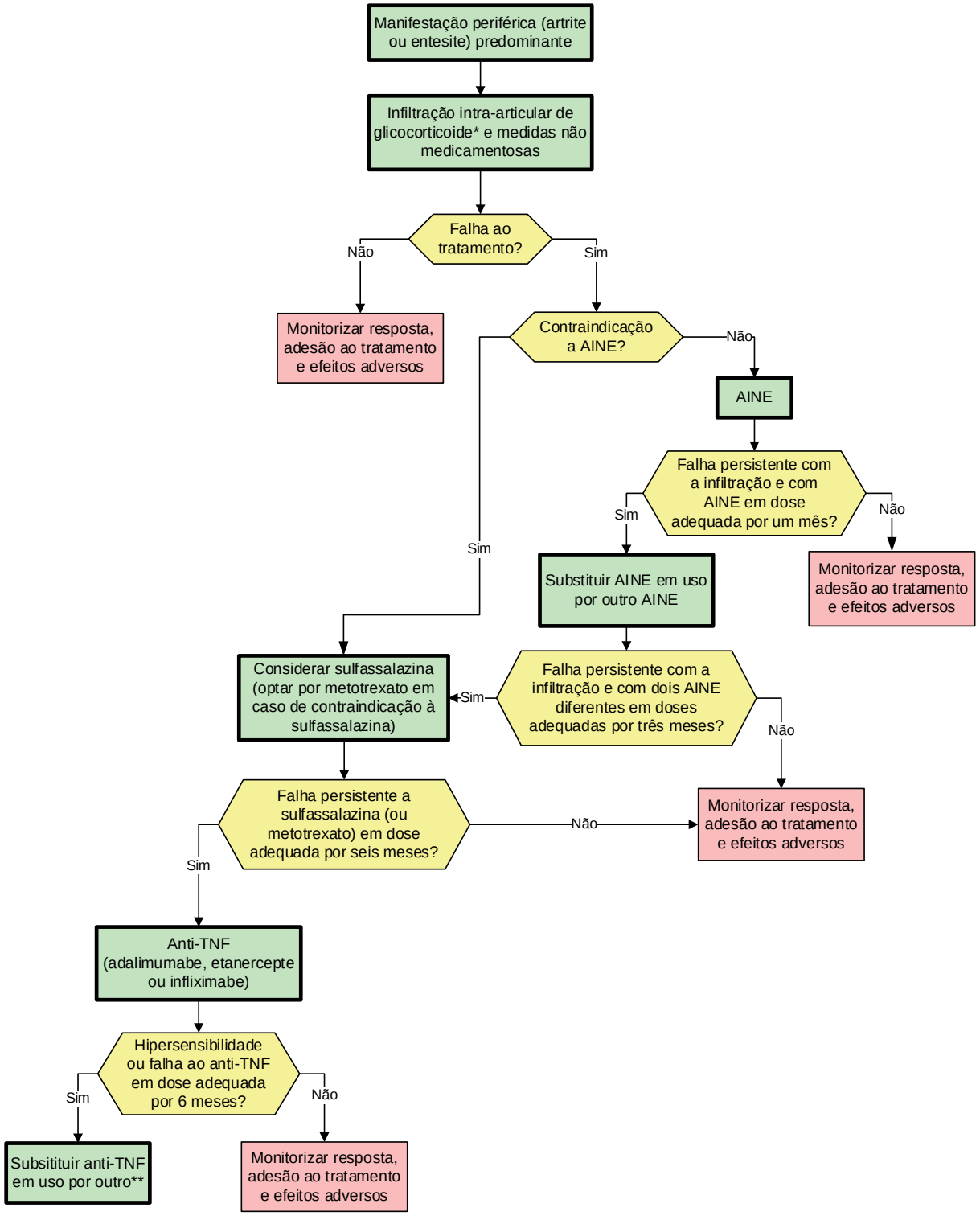
Cálculo do BASDAI (cm): [“1” + “2” + “3” + “4” + (média de “5” e “6”)]/5

Fluxograma de Tratamento
Espondilite ancilosante - Fluxo 1



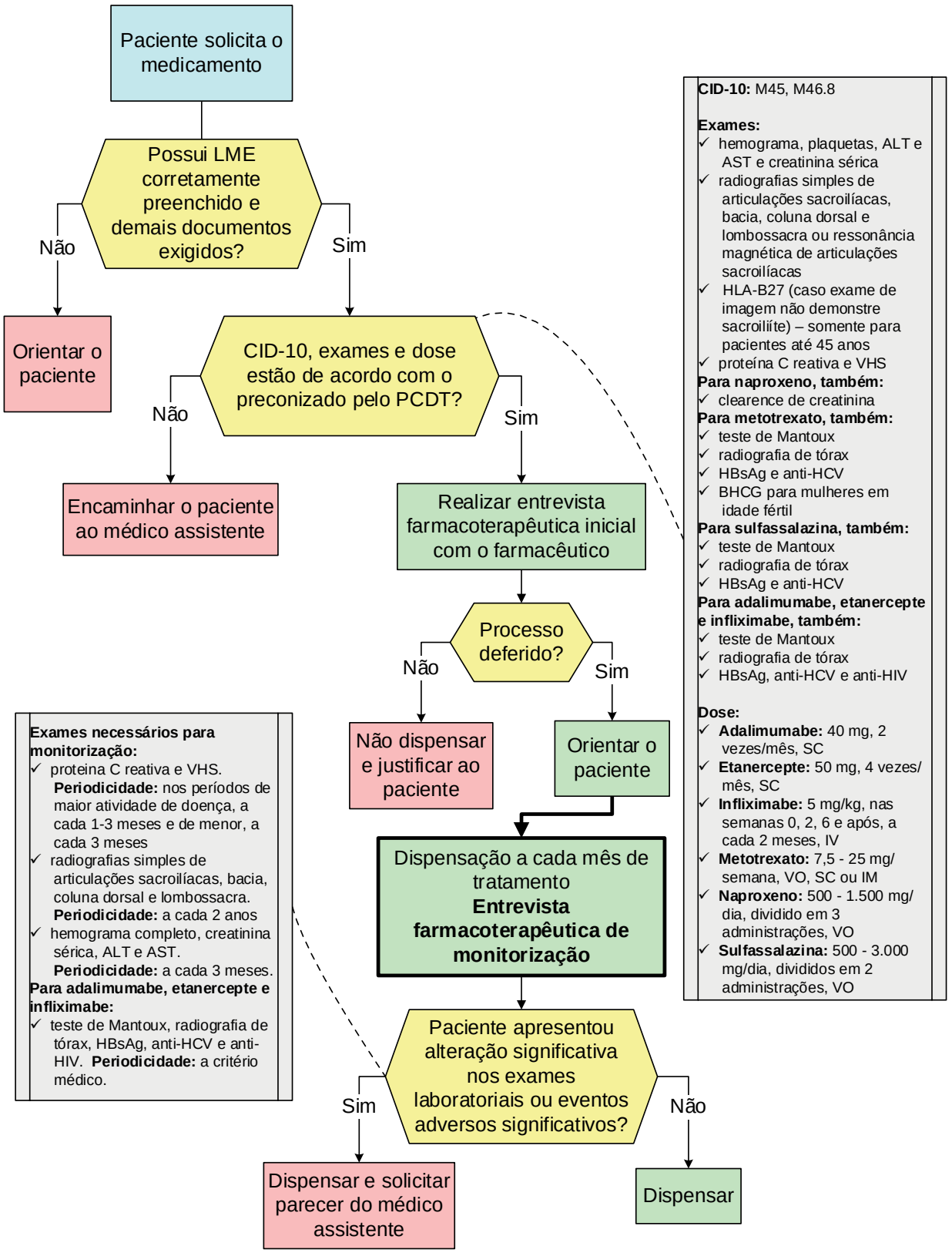
** Na falha ao segundo anti-TNF (ausência de resposta depois de, pelo menos, 6 meses de uso da dose preconizada) pode-se utilizar um terceito anti-TNF. Caso persista a falha, interromper esta terapia.
Obs. Em caso recidiva após interrupção de tratamento, retomar o tratamento segundo o PCDT.

Fluxograma de Tratamento
Espondilite anciLosante - Fluxo 2

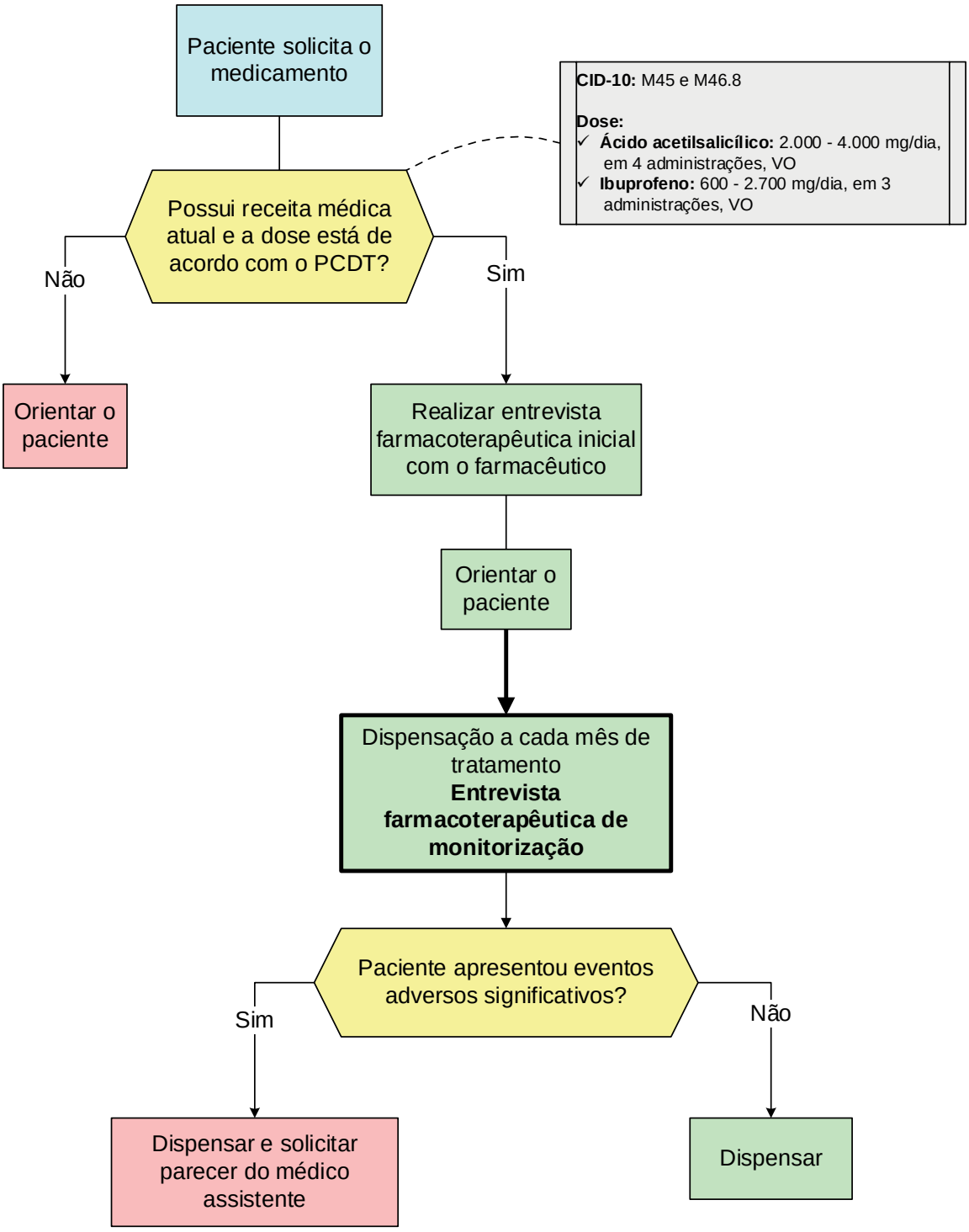


* Considerar sempre a infiltração intra-articular de glicocorticoide ao longo do acompanhamento da artrite periférica ou da entesite.
**Na falha ao segundo anti-TNF (ausência de resposta depois de, pelo menos, 6 meses de uso da dose preconizada) pode-se utilizar um terceito anti-TNF. Caso persista a falha, interromper esta terapia.

Fluxograma de Dispensação de Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Metotrexato, Naproxeno e Sulfassalazina
Espondilite ancilosante



Fluxograma de Dispensação de Ácido acetilsalicílico e Ibuprofeno Espondilite ancilosante



Ficha Farmacoterapêutica
Espondilite ancilosante

1 Dados do paciente

Nome:_____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente:_____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Há quanto tempo paciente apresenta os sintomas da doença?

_____

2.2 Qual a idade de diagnóstico?

_____

2.3 Tem familiares com a doença? Se sim, qual grau de parentesco?

_____
_____

2.4 Paciente realizando exercícios físicos?
☐ sim → Qual? _____
☐ não → Estimular a prática conforme indicação médica

2.5 Primeira vez que faz tratamento para a espondilite ancilosante?
☐ sim
☐ não → Quais os medicamentos já utilizados e por quanto tempo?

_____
_____
_____

2.6 Avaliação diagnóstica:

	Data do exame	Resultado
HLA- B27 (se necessário)		
Proteína C reativa		
VHS		

Radiografia de área(s) acometida(s) (descrição do laudo)

2.7 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.8 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.9 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

2.10 Para os medicamentos que exigem a realização de Teste tuberculínico: resultado reagente?
☐ sim → Realizar tratamento apropriado antes de utilizar os medicamentos para AR
☐ não

2.11 Para os medicamentos que exigem Anti-HCV ou HbsAg: exame positivo?
☐ sim → Contra-indicação absoluta ao tratamento com tais medicamentos
☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO PARA METOTREXATO

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
Creatinina					
AST/TGO					
ALT/TGP					
Teste tuberculínico					
RX de tórax (alterado ou não alterado?)					
HbsAg					
Anti-HCV					
B-HCG (para mulheres em idade fértil)					

PARA SULFASSALAZINA

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
Creatinina					
AST/TGO					
ALT/TGP					
Teste tuberculínico					
RX de tórax (alterado ou não alterado?)					
HbsAg					
Anti-HCV					

PARA ADALIMUMABE, ETANERCEPTE E INFLIXIMABE

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Hematócrito					
Hemoglobina					
Leucócitos					
Plaquetas					
Creatinina					
AST/TGO					
ALT/TGP					
Teste tuberculínico					
RX de tórax (alterado ou não alterado?)					
HbsAg					
Anti-HCV					

3.1 Apresentou valores alterados?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.2.1

3.2.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não → Dispensar e orientar revisão oftalmológica anual
sim → Dispensar

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV.
Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Espondilite ancilosante
☐ **Adalimumabe** ☐ **Etanercepte** ☐ **Infliximabe**

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença inflamatória crônica que afeta as articulações da coluna, quadris, joelhos e ombros. Além dos problemas nas articulações também podem ocorrer outras doenças associadas tais como problemas nos olhos (uveítes), coração e pulmões.
- Não se conhece ao certo a causa da doença, que se manifesta mais em homens do que em mulheres, podendo iniciar, principalmente, entre os 20-30 anos de idade.

2 Medicamento

- Este medicamento não cura a doença, mas alivia os sintomas de dor, rigidez e também melhora a qualidade de vida.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- **Adalimumabe e etanercepte:** devem ser aplicados por via subcutânea e você mesmo pode realizar o procedimento. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Infliximabe:** deveser aplicado por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional da 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 da aplicação, dores de cabeça, coceiras, náuseas, vômitos, tontura, falta de ar, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Procure atendimento médico imediatamente se ocorrerem sinais ou sintomas como febre, fraqueza, tosse persistente ou perda de peso, pois pode ser sinal de uma doença infecciosa e deve ser controlada rapidamente.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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.

Guia de Orientação ao Paciente
Espondilite ancilosante
☐ **Ácido acetilsalicílico** ☐ **Ibuprofeno** ☐ **Metotrexato**
☐ **Naproxeno** ☐ **Sulfassalazina**

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença inflamatória crônica que afeta as articulações da coluna, quadris, joelhos e ombros. Além dos problemas nas articulações também podem ocorrer outras doenças associadas tais como problemas nos olhos (uveítes), coração e pulmões.
- Não se conhece ao certo a causa da doença, que se manifesta mais em homens do que em mulheres, podendo iniciar, principalmente, entre os 20-30 anos de idade.

2 Medicamento

- Este medicamento não cura a doença, mas alivia os sintomas de dor, rigidez e também melhora a qualidade de vida.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome os comprimidos sem mastigar com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- **Ibuprofeno:** a solução oral não necessita de diluição com outros líquidos. Agite antes de usar.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Metotrexato injetável:** este medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.

5 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.

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

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.
- Evite exposição ao sol durante o uso do metotrexato, pois pode ocasionar reações alérgicas na pele.
- **Metotrexato:** este medicamento é totalmente contraindicado na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com este medicamento, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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

GLAUCOMA

Portaria SAS/MS nº 1.279, de 19 de novembro de 2013, retificada em 23 de janeiro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Pubmed/Medline e Cochrane, consultadas em 28/06/2012.

Na base de dados Pubmed/Medline, utilizando-se os termos ("*Glaucoma*"[*Mesh*]) *AND* "*Therapeutics*"[*Mesh*] e restringindo-se a estudos com humanos, a meta-análises e a revisões sistemáticas em inglês, espanhol e português, foram encontradas 23 meta-análises e 104 revisões sistemáticas, tendo sido selecionados 12 estudos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos '*glaucoma'/exp AND* '*therapy'/exp* e restringindo-se a meta-análises e a revisões sistemáticas em inglês, espanhol e português, foram encontradas 127 meta-análises e 207 revisões sistemáticas, tendo sido selecionados 25 estudos. Desses, 5 já haviam sido selecionados na busca pelo Pubmed/Medline.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se a palavra-chave "*glaucoma*", foram encontradas 38 revisões sistemáticas completas, tendo sido selecionados 6 estudos. Desses, 1 já havia sido selecionado na busca pelo Embase.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos foram meta-análises ou revisões sistemáticas sobre o tratamento medicamentoso tópico do glaucoma que avaliaram os efeitos do tratamento sobre desfechos importantes (controle pressórico, progressão do dano glaucomatoso) e efeitos adversos dos medicamentos.

Foram incluídos também ensaios clínicos citados nas meta-análises e revisões sistemáticas quando tais ensaios embasavam uma recomendação técnica do Protocolo, além de diretrizes de sociedades de especialistas, livros-texto de medicina e outros artigos de referência no conhecimento da doença, os quais não estavam contemplados na busca anterior.

2 INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica com repercussão característica no campo visual, cujo principal fator de risco é aumento da pressão intraocular (PIO) e cujo desfecho principal é cegueira irreversível. O fator de risco mais relevante e estudado para o desenvolvimento da doença é elevação da PIO (1). Os valores normais situam-se entre 10-21 mmHg. Quando a PIO está aumentada, mas não há dano evidente do nervo óptico nem alteração no campo visual, o paciente é caracterizado como portador de glaucoma suspeito por hipertensão ocular (HO). Quando a PIO está normal e o paciente apresenta dano no nervo óptico ou alteração no campo visual, ele é classificado como portador de glaucoma de pressão normal (GPN). Exceto no glaucoma de início súbito, chamado glaucoma agudo, a evolução é lenta e principalmente assintomática.

Essa doença afeta mais de 67 milhões de pessoas no mundo, das quais 10% são cegas (acuidade visual corrigida no melhor olho de 0,05 ou campo visual com menos de 10 graus no melhor olho com a melhor correção óptica) (2). Após a catarata, o glaucoma é a segunda causa de cegueira, sendo, porém, a principal causa de cegueira irreversível (3). No Brasil, há escassez de informações quanto à prevalência do glaucoma. A maior parte dos estudos mostra prevalência de 2%-3% na população acima de 40 anos (4-6).

Vários fatores de risco, além da PIO aumentada, já foram identificados: idade acima de 40 anos, escavação do nervo óptico aumentada, etnia (negra para o de ângulo aberto e amarela para o de fechamento angular), história familiar, ametropia (miopia para o de ângulo aberto e hipermetropia para o de fechamento

Consultores: Stéfano Milano, Rodrigo Lindenmeyer, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ricardo de March Ronsoni, Mileine Mosca e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

angular) e pressão de perfusão ocular diminuída (7).

O glaucoma pode ser classificado da seguinte forma (7-9): glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA), glaucoma de pressão normal (GPN), glaucoma primário de ângulo fechado, glaucoma congênito e glaucoma secundário.

O GPAA, forma mais comum de glaucoma, é diagnosticado por PIO superior a 21 mmHg, associado a dano no nervo óptico ou a defeito no campo visual compatível com glaucoma e ausência de anormalidades na câmara anterior e de anormalidades sistêmicas ou oculares que possam aumentar a PIO.

O GPN é a forma em que há dano no nervo óptico ou no campo visual na ausência da PIO elevada e de anormalidades oculares ou sistêmicas que possam aumentar a PIO.

O glaucoma primário de ângulo fechado, segunda forma mais comum de glaucoma, associa-se a dano no nervo óptico ou a repercussão no campo visual secundários ao fechamento angular primário.

O glaucoma congênito é a forma em que ocorre obstrução da drenagem do humor aquoso causada por uma anormalidade do desenvolvimento ocular.

O glaucoma secundário é a forma em que há aumento da PIO e dano no nervo óptico ou no campo visual secundários a doenças oculares predisponentes, a trauma ou ao uso de medicamentos.

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento do glaucoma são os seguintes: PIO, idade, história familiar, etnia, paquimetria, pressão de perfusão ocular diminuída, diabete mélito tipo 2, ametropias, fatores genéticos e outros fatores especificados.

Segundo diversos estudos populacionais, a prevalência de glaucoma primário de ângulo aberto aumenta à medida que a PIO se eleva. Ademais, pesquisas demonstraram que a redução pressórica retarda a progressão do dano glaucomatoso. Diferentes trabalhos evidenciaram que apenas uma proporção de pacientes com PIO acima de 21 mmHg tem glaucoma, sugerindo a arbitrariedade de tal valor (10-29).

Inúmeros trabalhos mostraram que a prevalência do glaucoma se eleva significativamente com o aumento da idade, particularmente em latinos e afrodescendentes (10,13-15,30-32).

Em relação à história familiar, estudos revelaram que basta um caso familiar de glaucoma para aumentar significativamente a chance de o indivíduo desenvolver a doença. Segundo o *Rotterdam Eye Study*, a chance de um indivíduo com irmão doente de glaucoma desenvolver a doença é 9,2 vezes maior do que a população geral (10,33-35).

A prevalência é três vezes maior e a chance de cegueira pela doença é seis vezes maior em indivíduos latinos e afrodescendentes em relação aos caucasianos. A prevalência de glaucoma primário de ângulo fechado é maior em indivíduos da etnia amarela, variando entre 3%-5% na população acima de 40 anos (10,14,15,31,36-39).

Córneas com espessura mais fina (igual ou inferior a 555 micrômetros) subestimam a PIO, ao passo que córneas espessas superestimam essa medida. Os estudos são controversos sobre se a medida da paquimetria é um fator de risco independente da PIO ou se a medida da córnea mais fina subestima uma PIO aumentada que causa um dano glaucomatoso (10,21,40-54).

Pressão de perfusão ocular diminuída é a diferença entre a pressão arterial e a PIO. Há estudos que sugeriram que uma baixa pressão sistólica (igual ou inferior a 125 mmHg) ou uma baixa pressão diastólica (inferior a 50 mmHg) estão relacionadas a uma maior prevalência de glaucoma primário de ângulo aberto (10,15,28,55-57).

Há evidências crescentes de que o dano microvascular no nervo óptico causado pelo diabete mélito tipo 2 aumenta significativamente a prevalência de glaucoma em diabéticos (10,58-67).

O glaucoma primário de ângulo fechado ocorre mais frequentemente em indivíduos hipermétropes. Ademais, especula-se que pacientes com miopia axial possam ter um menor suporte escleral no nervo óptico, o que os tornaria mais vulneráveis ao dano glaucomatoso (10,68-76)

A maioria dos casos não está vinculada a fatores relacionados aos genes, sugerindo que o dano glaucomatoso é multifatorial (10,77-80). Enxaqueca e vasoespasmo periférico foram consistentemente relacionados como fatores de risco, ao passo que outras doenças vasculares (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica) não tiveram associação confirmada (10,56,58,68,69,81-88).

A triagem populacional para glaucoma não se mostrou custo-efetiva nos Estados Unidos da América. Ela parece ser mais útil quando focada em populações de risco, como idosos, pacientes com familiares glaucomatosos e indivíduos latinos e afrodescendentes. No Brasil, há carência de estudos de custo-efetividade da triagem para glaucoma (10,33,35,89-93).

O tratamento clínico é tópico e semelhante nas diferentes formas de glaucoma. Entretanto, há particularidades inerentes a cada uma delas que exigem tratamento individualizado, como os procedimentos

cirúrgicos e a laser. Como resposta ao tratamento medicamentoso, devem ser considerados a PIO-alvo, pressão na qual não há progressão documentada do glaucoma, ou seja, não há aumento nem da escavação do nervo óptico nem de dano no campo visual; falha primária, redução da PIO inferior a 10% com o uso do hipotensor ocular após 4 semanas do início do tratamento; e falha terapêutica, redução da PIO superior a 10% com impossibilidade de atingir a PIO-alvo com o uso do hipotensor ocular após 4 semanas do início do tratamento ou progressão documentada mesmo atingindo a PIO-alvo inicial.

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

3 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- H40.1 Glaucoma primário de ângulo aberto;
- H40.2 Glaucoma primário de ângulo fechado;
- H40.3 Glaucoma secundário a traumatismo ocular;
- H40.4 Glaucoma secundário a inflamação ocular;
- H40.5 Glaucoma secundário a outros transtornos do olho;
- H40.6 Glaucoma secundário a drogas;
- H40.8 Outro glaucoma;
- Q15.0 Glaucoma congênito.

4 Diagnóstico

A avaliação oftalmológica do paciente deve ser binocular e abordar os seguintes itens para o diagnóstico do glaucoma e para a determinação da sua gravidade (7-10,94-96):

- anamnese;
- medida da acuidade visual (AV) com melhor correção;
- exame pupilar para avaliação de reatividade à luz e procura de defeito pupilar aferente relativo;
- biomicroscopia de segmento anterior para avaliação da profundidade da câmara anterior, de doenças corneanas ou de causas secundárias para aumento da PIO;
- aferição da PIO, idealmente medida com tonometria de aplanação de Goldmann, em diferentes dias e horários, para reconhecimento da flutuação diária; e
- avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas (CFN) para o fornecimento de informações estruturais sobre o dano glaucomatoso. O nervo óptico deve ser avaliado com biomicroscopia de fundo e fundoscopia sob midríase e ser documentado, idealmente, com retinografia colorida binocular. As seguintes características devem ser avaliadas no exame do nervo óptico:

a) formato e tamanho do disco óptico: a forma usual do disco óptico é oval, com grande variação de tamanho na população. Ambos os fatores influenciam outros parâmetros importantes para o diagnóstico, como a relação escavação/disco e avaliação do anel neural;

b) tamanho e forma da escavação do disco óptico: a escavação normal costuma ser central e arredondada ou ovalada. Uma escavação maior na vertical é fortemente indicativa de glaucoma, uma vez que menos de 7% dos olhos normais apresentam uma relação maior entre escavação e disco (E/D) no eixo vertical. Identifica-se a escavação pela deflexão dos vasos sanguíneos e pela visibilidade da lâmina cribiforme, sendo geralmente quantificada como uma fração decimal e idealmente avaliada nos sentidos vertical e horizontal. Na maior parte da população, a relação E/D é igual ou inferior a 0,4. Entretanto, em indivíduos normais, é possível encontrar-se relação E/D de até 0,8. Discos ópticos com maior diâmetro comportam uma escavação fisiológica maior. Portanto, deve-se sempre considerar o tamanho do disco para a aferição correta da escavação. A presença de assimetria de escavação é mais importante do que o tamanho da escavação, uma vez que menos de 0,5% dos indivíduos normais apresenta assimetria acima de 0,2 (94,97,98);

c) área e configuração do anel neural: o anel neural é a porção do disco óptico formada pelos axônios das células ganglionares retinianas, tecido glial e vasos sanguíneos, delimitado pela

deflexão dos vasos e pela distância da lâmina cribiforme. As rimas superiores e inferiores do anel neural recebem mais axônios, sendo, portanto, maiores. A rima temporal recebe axônios exclusivamente da região macular, sendo, assim, menor. Diversos estudos mostraram que, independentemente do tamanho do disco óptico, os indivíduos saudáveis apresentam a rima inferior mais espessa, seguida da superior, nasal e temporal, originando, assim, a regra ISNT. A lesão glaucomatosa manifesta-se como afinamento do anel neural, que pode ser generalizado ou localizado. A perda generalizada pode ocorrer em até 44% dos olhos glaucomatosos sem prejuízo da regra ISNT, levando à dificuldade no diagnóstico. A perda localizada aparece com a mesma frequência da generalizada, iniciando nas regiões temporal superior e temporal inferior, com o aumento da escavação vertical. A perda localizada pode-se estender, comprometendo inteiramente o tecido neural até o anel escleral, com exposição da lâmina cribiforme. Esse tipo de perda localizada ou em chanfradura, também conhecido como *notch*, está fortemente associado ao glaucoma, mas não é patognomônico desta doença. Outros achados, como palidez do disco óptico, também podem ser vistos, devendo ser realizado o diagnóstico diferencial com neuropatias ópticas não glaucomatosas (94,97,99-101);

d) configuração da lâmina cribiforme: a visibilidade dessa estrutura é maior quando há perda do tecido neural que a recobre, como no glaucoma, ou quando o disco óptico é grande. A perda glaucomatosa é maior nos polos superior e inferior do disco, estando associada a poros com diâmetros maiores nessas regiões, onde haveria menos tecido conjuntivo para sustentação. Outro achado que deve ser buscado é a fosseta de nervo óptico. A fosseta adquirida representa uma ectasia da lâmina cribiforme, devendo ser diferenciada da fosseta congênita, que é uma depressão localizada do disco óptico, geralmente presente na região temporal ou temporal superior do disco. A fosseta adquirida se relacionaria a dano mais grave do nervo óptico e estaria mais presente em olhos com progressão do glaucoma (94,102,103);

e) região peripapilar: as atrofias retinianas peripapilares podem ocorrer em indivíduos normais, porém estão associadas ao glaucoma. A atrofia na zona beta corresponde a uma área adjacente ao disco óptico onde são visualizados os vasos coroideanos e a esclera, correspondendo a perda quase total do epitélio pigmentado da retina e dos fotorreceptores. A atrofia na zona alfa circunda a zona beta, sendo visualizada como hipo- e hiperpigmentações que correspondem a variações na quantidade de melanina no epitélio pigmentado da retina. A zona beta é mais comum e extensa em olhos com glaucoma do que em olhos normais. Alguns estudos sugerem que, em olhos pequenos e com discos ópticos pequenos, a neuropatia óptica glaucomatosa pode ser detectada de maneira mais fácil pela atrofia peripapilar do que pela relação E/D (94,104-113);

f) configuração dos vasos sanguíneos do disco óptico: as alterações vasculares são aquelas relacionadas à posição dos vasos no disco óptico, tais como desnudamento do vaso circunlinear, vaso em passarela, a distância de saída do tronco vascular da retina, vaso em baioneta, vasos colaterais, além do estreitamento arteriolar difuso ou localizado. Hemorragias do nervo óptico podem ser encontradas no glaucoma, porém sua presença não é patognomônica. As hemorragias podem ser encontradas dentro do disco óptico, sobre a lâmina cribriforme, sobre o anel neural, ou na borda do disco óptico. São mais frequentes nas regiões temporal inferior ou temporal superior do disco óptico e nas regiões onde há maior perda neural, tendo sido relacionadas a defeitos de campo visual e à progressão do glaucoma. Há evidências de que as hemorragias do disco óptico são mais frequentes em pacientes com glaucoma de pressão normal do que nos com glaucoma primário de ângulo aberto. Apesar de as hemorragias do nervo óptico estarem presentes em outras condições, como hipertensão arterial, diabetes mélito ou descolamento posterior do vítreo, em estudos clínicos randomizados a presença de hemorragias do nervo óptico foi um dos fatores de risco mais importantes para a progressão do glaucoma (94,114-121).

Se houver suspeita de glaucoma, exames devem ser realizados como forma de complementar a investigação diagnóstica (nos casos de glaucoma estabelecido, visam a auxiliar na definição etiológica e de gravidade).

A gonioscopia avalia o ângulo iridocorneano, identificando a amplitude do ângulo da câmara anterior, o grau de pigmentação, a altura da inserção iriana e a configuração da íris. O diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto requer uma gonioscopia para excluir o fechamento angular e outras causas de aumento da PIO, tais como recesso angular, dispersão pigmentar, sinéquias anteriores periféricas, neovascularização de ângulo e precipitados inflamatórios (94).

A paquimetria ultrassônica avalia a espessura corneana central e influencia na estimativa da PIO. Há controvérsia se a córnea fina é um fator de risco não influenciado pela PIO ou se está relacionado à medida da mesma. A espessura média corneana central varia conforme a etnia, estando situada entre 534-556 micrômetros.

Portanto, córneas com espessura menor tendem a subestimar a PIO, ao passo que as de espessura maior superestimam a medida (10).

A campimetria visual (campimetria computadorizada estática acromática) é o exame padrão-ouro para detectar o dano funcional do glaucoma e para monitorizar sua progressão. Programas que analisam os 24-30 graus centrais são utilizados de rotina na avaliação de danos glaucomatosos iniciais e moderados. Glaucomas com danos avançados necessitam de uma avaliação mais detalhada dos 10 graus centrais. Apesar de poder estar associado à perda difusa de sensibilidade, o glaucoma tipicamente provoca defeitos localizados de campo visual, como escotoma paracentral (superior ou inferior), aumento da mancha cega, degrau nasal (superior ou inferior) e escotoma arqueado (superior ou inferior). Vários critérios podem ser utilizados para realizar o diagnóstico de defeito de campo visual no glaucoma, não havendo consenso a respeito do melhor critério a ser adotado. Recomenda-se correlacionar as alterações anatômicas visíveis do nervo óptico e da camada de fibras nervosas com os resultados obtidos no exame do campo visual. A identificação da progressão dos defeitos perimétricos pode ser feita pela observação de um dos seguintes eventos: surgimento de um novo defeito, aumento em extensão de área já alterada e aumento em profundidade de um defeito já estabelecido. Para avaliar a progressão, é fundamental escolher dois ou mais exames estáveis e confiáveis que serão considerados para compor um exame basal. Deve-se evitar a inclusão do primeiro exame devido à inconsistência de seus resultados. Não há indicação de outros exames como perimetria azul-amarelo para avaliação de progressão de dano glaucomatoso já estabelecido. Todo defeito no campo visual deve ser compatível com a doença glaucomatosa e reprodutível (20,23,94,122-142).

Deve ser realizada documentação do nervo óptico e análise da camada de fibras nervosas (CFN), conforme já referido, principalmente nos casos suspeitos ou confirmados de glaucoma. A retinografia colorida estereoscópica é superior à simples por permitir uma melhor quantificação do anel neural. O uso do filtro aneritra contribui para uma melhor análise qualitativa da camada de fibras nervosas. Entretanto, a retinografia simples pode ser suficiente para o seguimento (94,143-152).

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (10,94-96)

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de glaucoma que apresentem pelo menos dois dos seguintes itens:

- PIO média sem tratamento acima de 21 mmHg;
- dano típico ao nervo óptico com perda da rima neurorretiniana identificado por biomicroscopia de fundo (escavação igual ou acima de 0,5); ou
- campo visual compatível com o dano ao nervo óptico.

Serão tratados, segundo este Protocolo, pacientes com diagnóstico de glaucoma, observando os critérios de gravidade maiores ou menores.

Critérios de gravidade menores (10,94-96):

- PIO de 21-26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso;
- alargamento da escavação (relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco) do disco óptico entre 0,5-0,8; e
- alteração no campo visual compatível com glaucoma sem comprometimento dos 10 graus centrais em nenhum dos olhos.

Critérios de gravidade maiores (10,94-96):

- PIO acima de 26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso;
- cegueira por dano glaucomatoso em um olho;
- alargamento da escavação (relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco) do disco óptico acima de 0,8;
- comprometimento em 3 ou mais quadrantes ou dano nos 10 graus centrais em um dos olhos; e
- progressão documentada do dano glaucomatoso em campimetria visual ou retinografia colorida a despeito do tratamento hipotensor.

Serão tratados, conforme este Protocolo, os pacientes que apresentarem uma das seguintes situações a seguir indicadas:

Para monoterapia com timolol:
- pacientes com dois ou mais critérios de gravidade menores ou
- pacientes com um critério de gravidade menor e um critério de gravidade maior.

Para monoterapia com dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina (medicamentos de segunda linha):
- falha primária ou contraindicação ou reação adversa ao timolol.

Para monoterapia com prostaglandina (latanoprosta ou bimatoprosta ou travoprosta):
- falha primária ou terapêutica da associação de timolol e um medicamento de segunda linha (ou dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina);
- falha primária ou terapêutica de medicamento de segunda linha (ou dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina); ou
- dois ou mais critérios de gravidade maiores ou um maior e dois ou mais menores.

Para uso da associação de timolol e medicamento de segunda linha (dorzolamida ou brinzolamida ou brimonidina):
- falha terapêutica com timolol.

Para uso da associação de timolol e prostaglandina (latanoprosta ou bimatoprosta ou travoprosta):
- falha terapêutica à monoterapia com prostaglandina.

Para uso da associação de medicamentos de segunda linha e prostaglandina:
- falha terapêutica com monoterapia medicamentosa de segunda linha.

Deve ser evitada a associação de dois medicamentos de segunda linha, independentemente do tipo de falha, substituindo-se a associação por monoterapia com prostaglandina. Caso o paciente tenha contraindicação ou falha primária com o uso de prostaglandina, deve-se tentar timolol com um ou mais medicamentos de segunda linha, desde que de classes diferentes. Se não for atingida a PIO-alvo, deve-se considerar a intervenção cirúrgica.

Pacientes com PIO elevada que aguardam a realização de aplicação de laser ou intervenção cirúrgica podem utilizar medicamentos adjuvantes, pela via oral, como acetazolamida, associada aos esquemas acima preconizados. O agente hiperosmótico manitol poderá ser utilizado, em âmbito hospitalar, em pacientes com PIO elevada (por exemplo, glaucoma de fechamento angular), pois é muito efetivo e reduz rapidamente a PIO. Por apresentar incidência elevada de efeitos adversos, a pilocarpina fica reservada, da mesma forma que a acetazolamida, para pacientes com PIO elevada que aguardam a realização de procedimentos.

Nos casos em que houver falha terapêutica com os medicamentos disponíveis, deve ser discutida a possibilidade de intervenção cirúrgica.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem hipersensibilidade ou contraindicação aos medicamentos preconizados.

7 Casos especiais

Glaucoma congênito

O glaucoma congênito é de tratamento primariamente cirúrgico (7). Nos casos em que, após a cirurgia, a PIO permanece elevada, o tratamento clínico preconizado neste Protocolo pode ser instituído de acordo com os critérios estabelecidos.

Glaucoma primário de ângulo fechado

Neste tipo de glaucoma, há um fechamento parcial ou completo do ângulo da câmara anterior, decorrente de condições anatômicas que propiciam a aposição ou a adesão da periferia da íris à sua parede externa (goniossinéquias), com frequente elevação da PIO de forma aguda, subaguda ou crônica. O fechamento angular primário pode levar, em alguns casos, ao desenvolvimento de neuropatia óptica glaucomatosa. Quando não for possível identificar sem manobras de indentação o trabeculado pigmentado em 180 graus ou mais à gonioscopia, e não houver vestígios de toque iridotrabecular prévio, de goniossinéquias ou de neuropatia óptica glaucomatosa e a PIO encontrar-se normal, o paciente será classificado como suspeito de fechamento angular primário. Caso se evidencie toque iridotrabecular ou goniossinéquias ou aumento da PIO, sem evidência de neuropatia glaucomatosa, o paciente será classificado como tendo fechamento angular primário. Caso haja neuropatia glaucomatosa, há glaucoma primário de ângulo fechado (153).

Há quatro tipos básicos de mecanismos de fechamento angular primário: bloqueio pupilar, íris em platô, fechamento angular induzido pelo cristalino e associação de mecanismos (153).

O tratamento básico, quando há bloqueio pupilar, baseia-se na criação de um pertuito que possibilite a comunicação do humor aquoso entre as câmaras anterior e posterior do olho, geralmente por meio de iridotomia a laser ou cirurgia fistulizante (7). Após o procedimento, é necessário avaliar a necessidade de medicamento tópico de uso contínuo, podendo o paciente ser incluído neste Protocolo (153).

A íris em platô ocorre devido a uma maior espessura de sua periferia, sua inserção mais anterior ou posicionamento mais anterior dos processos ciliares. Nessa condição, o ângulo é fechado pela periferia da íris, mesmo na presença de uma iridotomia patente (síndrome da íris em platô). Geralmente, esses olhos apresentam câmara anterior de profundidade normal na região central em contraposição à câmara rasa na periferia e ângulo estreito. A gonioscopia de indentação pode revelar uma dupla corcova, mecanismo que pode estar associado ao bloqueio pupilar. A síndrome de íris em platô é incomum. O diagnóstico definitivo é feito quando ocorre aumento da PIO provocado pelo fechamento angular agudo em um olho com iridotomia patente. O tratamento pode requerer iridoplastia periférica a laser, uso contínuo de mióticos (pilocarpina) e, caso persista o aumento pressórico, cirurgia fistulizante (trabeculectomia) (153). O fechamento angular induzido pelo cristalino pode requerer facectomia associada ou não a cirurgia fistulizante, podendo o paciente necessitar de medicamentos hipotensores tópicos, de uso contínuo, conforme os critérios estabelecidos neste Protocolo (153).

Glaucoma secundário

Nos pacientes com glaucoma secundário, deve ser tratada a causa básica de aumento da PIO e, caso seja necessário, iniciado o tratamento clínico visando a reduzir a PIO de acordo com os critérios terapêuticos estabelecidos neste Protocolo. Removida a causa básica, deve ser reavaliada a necessidade de se manter o tratamento contínuo.

Hipertensão ocular (HO)

A HO é definida como uma PIO aumentada (acima de 21 mmHg) na ausência de perda de campo visual ou de dano glaucomatoso no nervo óptico. Para seu diagnóstico, são necessários todos seguintes os critérios:

a) PIO média sem tratamento acima de 21 mmHg;
b) ângulo aberto à gonioscopia;
c) ausência de dano ao nervo óptico típico com perda da rima neurorretiniana;
d) ausência de defeitos de campo visual; e
e) ausência de causa secundária para elevação da PIO.

A HO tem uma prevalência estimada de 3%-5%, sendo considerada um fator de risco para conversão para glaucoma primário de ângulo aberto. Há evidência de que a redução da PIO em pacientes com HO diminui a progressão para a doença glaucomatosa, existindo, porém, controvérsia, na Europa e nos Estados Unidos da América, no que tange ao custo-efetividade do tratamento. Os principais fatores associados à conversão para glaucoma primário de ângulo aberto são idade, etnia negra, PIO aumentada, exfoliação em pacientes com mais de 65 anos de idade, miopia, diabetes

mélito, história familiar de glaucoma e espessura corneana diminuída.

O *Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS) (40) foi um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, delineado para determinar a eficácia da terapia tópica ocular em prevenir ou retardar o aparecimento de glaucoma em pacientes hipertensos oculares. Os pacientes tinham PIO de 24-32 mmHg em um dos olhos e de 21-32 mmHg no outro, com o restante do exame normal. Foram recrutados 1.636 pacientes entre 40-80 anos. O objetivo do tratamento era a redução da PIO para abaixo de 24 mmHg e ao menos 20% menor que a medida basal. O desfecho primário era o desenvolvimento de glaucoma primário de ângulo aberto, definido como alteração campimétrica ou no nervo óptico. Em relação aos resultados, o grupo tratado obteve redução média de 22,5%, enquanto o grupo controle obteve redução de 4%. A probabilidade cumulativa de desenvolver glaucoma 60 meses após o início do estudo foi de 4,4% nos tratados e de 9% nos controles: uma redução de 50%. Assim, mais de 90% dos hipertensos oculares não desenvolveram glaucoma. Os fatores preditivos para o desenvolvimento de glaucoma foram idade aumentada, maior relação E/D, maior *pattern standart deviation* (PSD) à campimetria visual, PIO aumentada, hemorragia de disco e espessura corneana diminuída, que foi a principal associação com o desenvolvimento da doença glaucomatosa (10,40,94-96,154). Este Protocolo não recomenda o tratamento de hipertensos oculares. Caso o paciente com hipertensão ocular apresente dano em campo visual ou escavação de nervo óptico compatível com os critérios de inclusão deste Protocolo, ele deverá ser tratado.

Glaucoma de pressão normal

É definido como a presença de dano glaucomatoso associado a uma PIO normal. Para seu diagnóstico, são necessários todos os seguintes critérios:

a) PIO média sem tratamento igual ou inferior a 21 mmHg;
b) ângulo aberto à gonioscopia sem achados patológicos;
c) dano ao nervo óptico típico com perda da rima neurorretiniana;
d) campo visual compatível com o dano ao nervo óptico; e
e) ausência de causa secundária para elevação da PIO.

O *Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study* (19,20) randomizou 140 pacientes portadores de glaucoma de pressão normal em um grupo de tratamento e em um grupo controle. O desfecho primário era a progressão da doença glaucomatosa. Os pacientes elegíveis ao estudo tinham dano glaucomatoso no disco óptico e defeitos de campo visual. A idade variou entre 20-90 anos. O objetivo do tratamento era reduzir a PIO em 30% pelo menos, com medicamentos tópicos, trabeculoplastia e trabeculectomia. Quanto aos resultados, uma redução de 30% em relação aos valores basais foi alcançada por 50% do grupo medicamento, trabeculoplastia a laser ou ambos. A progressão ocorreu em 12% dos olhos tratados e em 35% dos controles. Na análise por intenção de tratar, não foi observado benefício no tratamento. O efeito benéfico da diminuição da PIO somente apareceu após ser corrigido o dano em campo visual secundário à formação de catarata. A progressão do dano no grupo tratado pode ser explicada pelo avanço da doença independentemente da PIO e pela impossibilidade de ter sido atingida a PIO-alvo (10,19,94-96).

Este Protocolo recomenda o tratamento de pacientes com glaucoma de pressão normal, desde que preenchidos os critérios de inclusão.

8 TRATAMENTO

O objetivo primário do tratamento de glaucoma é a redução da PIO. Nos últimos anos, inúmeros estudos evidenciaram a eficácia dessa conduta na redução das taxas de progressão da doença.

Antes do início do tratamento, deve ser realizado exame oftalmológico completo com a documentação do nervo óptico com retinografia binocular colorida, campimetria visual, paquimetria, avaliação do fundo de olho e medição da PIO basal, sendo recomendadas as aferições em dias diferentes e considerada a de maior valor. Os pacientes devem repetir a medição da PIO quatro semanas após o início ou a modificação do tratamento. Nesse mesmo período, é necessária a escolha da PIO-alvo para o paciente, definida como uma PIO na qual não há progressão documentada da doença. Seu valor inicial geralmente é 25%-30% inferior ao da PIO basal, porém, dependendo de alguns fatores, pode ser diferente:

- PIO basal: quanto menor a PIO pré-tratamento, menor a PIO-alvo;
- gravidade da doença: quanto maior o dano glaucomatoso pré-tratamento, menor a PIO-alvo;
- taxa de progressão: quanto maior a progressão, menor a PIO-alvo;
- idade e expectativa de vida: quanto mais jovem o paciente, menor a PIO-alvo;

- presença de outros fatores agravantes (exfoliação, hemorragias de disco): quanto maior o número de fatores que pioram o prognóstico da doença, menor a PIO-alvo (10,94-96).

O efeito hipotensor ocular e o possível efeito adverso do fármaco escolhido devem ser avaliados em curto prazo, em média quatro semanas após início do uso (10,94-96).

Na maior parte dos estudos, a intervenção não se restringe aos medicamentos tópicos, tendo sido empregados procedimentos cirúrgicos e a laser. Entretanto, este Protocolo restringe-se a estabelecer as condutas medicamentosas.

O *Early Manifest Glaucoma Treatment Study* (EMGT) foi um ensaio clínico randomizado que comparou tratamento *versus* não tratamento para avaliar a eficácia da redução da PIO em GPAA inicial. Os objetivos secundários foram buscar fatores associados à progressão da doença e sua história natural. Foram selecionados 255 pacientes, totalizando 316 olhos. Os pacientes tratados foram submetidos a trabeculoplastia a laser associada ao uso de betaxolol tópico. O desfecho primário foi a progressão da doença em campimetria visual ou em nervo óptico. Em relação aos resultados, uma diminuição de 25% da PIO basal (média pré-tratamento de 20,6 mmHg) reduziu o risco de progressão em 50%. O risco de progressão diminuiu em 10% a cada 1 mmHg reduzido dos valores pré-tratamento. A maioria das progressões ocorreu em campimetria visual. A progressão da doença variou de forma significativa entre os pacientes, havendo muitos que não tiveram avanço da doença mesmo sem tratamento. O risco da progressão foi menor com uma PIO pré-tratamento mais baixa e com uma menor diminuição inicial da PIO no início do tratamento. Os pacientes tratados tiveram uma incidência significativamente maior de catarata do que os pacientes-controle. A síndrome pseudoexfoliativa foi um fator independente fortemente associado à piora do dano glaucomatoso. Análises posteriores mostraram que a córnea de espessura fina foi um fator de risco para a progressão da doença e que uma pressão arterial baixa foi fator de risco para glaucoma de pressão normal. A flutuação da PIO não foi associada à progressão. Portanto, o estudo mostrou que a redução da PIO foi efetiva em pacientes com GPAA, GPN e síndrome pseudoexfoliativa, além de sugerir que, em pacientes com glaucomas leves e de baixo risco de progressão, é possível apenas a observação, sem dar início ao tratamento, desde que garantido um acompanhamento regular (22,23,28,95,129,155).

O *European Glaucoma Prevention Study* (EGPS) foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que objetivou definir a eficácia do uso de dorzolamida em comparação a placebo em prevenir ou retardar o GPAA em pacientes com HO. Os pacientes tinham de 30 a 80 anos, PIO de 22 a 29 mmHg em pelo menos um olho, campos visuais normais e discos ópticos normais. Foram excluídos os com AV inferior a 20/40 em um dos olhos, cirurgia intraocular prévia ou qualquer outra doença que pudesse causar perda de campo visual ou dano ao nervo óptico. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: dorzolamida e placebo. Os desfechos primários foram mudança na campimetria visual e no nervo óptico. Foram alocados 1.081 pacientes com um acompanhamento médio de 55 meses. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o medicamento e o placebo, tanto no efeito hipotensor quanto nas taxas de progressão da doença (95,155,156).

O *Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* (CIGTS) selecionou 607 pacientes com diagnóstico recente de GPAA, comparando tratamento tópico com trabeculectomia. Os desfechos primários foram perda em campo visual e escores de qualidade de vida. Os desfechos secundários foram AV, PIO e formação de catarata. Em relação aos resultados, a diminuição da PIO com medicamentos (35%) foi tão efetiva quanto a cirurgia (48%) para inibir a progressão em campo visual, apesar de a redução com o tratamento tópico (média de 17-18 mmHg) ter sido inferior à obtida pela cirurgia (14-15 mmHg). Os escores de qualidade de vida foram melhores no grupo do tratamento tópico, e a incidência de catarata aumentou no grupo dos medicamentos (6%) e no grupo da cirurgia (17%) (95,157).

O *Advanced Glaucoma Intervention Study* (AGIS) foi um ensaio clínico randomizado que avaliou pacientes com glaucoma avançado sem controle da doença com a terapia tópica máxima. Foram selecionados 591 pacientes entre 35 e 80 anos, totalizando 789 olhos. A randomização dividiu-os em dois grupos sequenciais de tratamento: grupo 1 trabeculoplastia a laser com argônio – trabeculectomia – trabeculectomia (ATT, em inglês) e grupo 2 trabeculectomia – trabeculoplastia a laser com argônio – trabeculectomia (TAT, em inglês). A segunda e a terceira intervenções somente eram realizadas caso as primeiras tivessem falhado. Os olhos selecionados eram fácicos, com PIO igual ou superior a 18 mmHg,

dano glaucomatoso em campo visual e AV mínima de 20/80. Pacientes com *escore mean deviation* (MD) abaixo de 16 dB em campo visual foram excluídos. O acompanhamento variou de 4 a 10 anos. Em relação aos resultados, olhos com PIO média acima de 17,5 mmHg nos primeiros 18 meses do estudo mostraram piora significativa em campo visual comparados a olhos com PIO abaixo de 14 mmHg; ademais, essa piora foi intensificada com o passar do tempo. Olhos com todas medidas de PIO abaixo de 18 mmHg no acompanhamento de 6 anos não mostraram aumento do dano campimétrico inicial. Olhos que não obtiveram PIO abaixo de 18 mmHg em todas as visitas tiveram uma perda campimétrica adicional, sugerindo que PIO baixa e pequena flutuação da PIO estão associadas a menor risco de progressão do glaucoma. No acompanhamento de 7 anos, os olhos do grupo TAT obtiveram maior redução da PIO, e a probabilidade de falha da primeira intervenção foi maior no grupo ATT. Os resultados variaram conforme a etnia: pacientes afro-americanos tiveram menos perda visual e campimétrica no grupo ATT, com uma redução pressórica de 30%, ao passo que pacientes caucasianos inicialmente responderam melhor à ATT, porém, a partir dos 4 anos de acompanhamento, passaram a ter melhor resultado com TAT, com redução de 48% da PIO. Após trabeculectomia, a probabilidade cumulativa em 5 anos de formação de catarata chegou a 78%. Essa intervenção retardou a progressão mais efetivamente em caucasianos do que em afrodescendentes. Muitos pacientes continuaram a progredir a despeito de uma PIO baixa, enquanto outros mantiveram uma PIO alta, apesar de fazerem uso de todo tratamento disponível. Idade jovem e PIO pré-intervenção aumentada foram associadas a maior índice de falha da trabeculoplastia e da trabeculectomia. A falha da trabeculectomia foi também associada a diabete mélito e a complicações operatórias, como PIO aumentada e inflamação relevante. No grupo que obteve a redução pressórica maior (47%), houve efeito positivo em impedir a piora do dano glaucomatoso, mostrando que a redução pressórica diminui o avanço da doença (24,85,95).

Em suma, após análise dos diferentes trabalhos, conclui-se que a redução pressórica é benéfica tanto em pacientes hipertensos oculares como em portadores de GPAA; PIO baixa é protetora contra a perda visual significativa; muitos pacientes não obtêm benefício do tratamento hipotensor e, para alguns, uma maior redução na PIO não significa maior proteção; a grande maioria dos hipertensos oculares não progride para GPAA; redução de 20% da PIO pode não ser suficiente para prevenir a progressão de HO para GPAA; a paquimetria ultrassônica é imprescindível para o controle da HO; existe uma grande variação individual na relação entre redução da PIO e progressão da doença; redução pressórica maior (40%-50%) é necessária no glaucoma estabelecido e, principalmente, no glaucoma avançado; todas as formas de tratamento aumentam a incidência de catarata, especialmente após intervenções cirúrgicas; a taxa de progressão aumenta com o tempo; redução pressórica maior no início do tratamento tem efeito favorável na progressão a longo prazo; o objetivo do tratamento não precisa ser necessariamente ausência de progressão da doença, mas um nível reduzido que garanta ao paciente a qualidade visual necessária relacionada a sua expectativa de vida; e é importante diferenciar entre risco de progressão, que pode ou não necessitar de tratamento, e progressão, que pode ou não necessitar de tratamento dependendo da possibilidade de piora na qualidade de vida e na qualidade visual (10,19,22-24,28,85,94-96,154-157).

Os fármacos mais usados na redução da PIO são, em sua maioria, tópicos, na forma de colírio, e podem ser classificados em cinco categorias principais: betabloqueadores, parassimpaticomiméticos, agonistas alfa-adrenérgicos, inibidores da anidrase carbônica e análogos das prostaglandinas e prostamidas.

Betabloqueadores

Os betabloqueadores tópicos são uns dos principais medicamentos no tratamento do glaucoma. Seu mecanismo de ação baseia-se na redução da produção do humor aquoso por meio da atuação nos processos ciliares, na perfusão capilar e na inibição da produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) estimulada pelas catecolaminas (7).

Os betabloqueadores não seletivos (timolol, levobunolol, metipranolol, carteolol, pindolol) reduzem a PIO em média em 25%, ao passo que os beta-1 seletivos (betaxolol, metoprolol) possuem ação hipotensora reduzida (162,163). Os betabloqueadores não seletivos são preferíveis, pois são mais efetivos. O timolol é o mais estudado, apresentando mais forte evidência da eficácia hipotensora entre os betabloqueadores não seletivos. Os levobunolol e metipranolol estão disponíveis comercialmente, porém são de custo mais elevado e evidência de eficácia hipotensora mais restrita. Os carteolol e pindolol não estão disponíveis no Brasil (94).

O maleato de timolol, um antagonista beta-1 e beta-2 adrenérgico, é a primeira escolha de tratamento em diversos países. Inúmeros estudos confirmaram a eficácia da monoterapia nos pacientes glaucomatosos. Segundo recente revisão sistemática da Cochrane, os betabloqueadores foram os únicos entre todos os medicamentos tópicos disponíveis que tiveram eficácia comprovada em prevenir a deterioração em campo visual em hipertensos oculares, evitando o surgimento da neuropatia glaucomatosa. Porém, como 90% dos pacientes com HO não desenvolvem glaucoma (17,20,23,40-154), este Protocolo não recomenda o uso com essa finalidade. Com o tratamento contínuo, a resposta ao medicamento, em muitos pacientes pode decrescer, por meio de dois fenômenos distintos. O escape a curto prazo ocorre em pacientes que obtiveram diminuição importante da PIO após início do medicamento. Transcorridos alguns dias de uso, há elevação da PIO, que se mantém em platô. Desta forma, convém aguardar um mês para determinar se o paciente é respondedor ao medicamento. O escape em longo prazo ocorre entre três meses e um ano após a introdução de timolol. A interrupção temporária e a reintrodução do medicamento podem, em alguns casos, fazer retomar a eficácia hipotensora (7,158-164).

O maleato de timolol é comumente agregado a outras classes de medicamentos a fim de retardar a progressão do glaucoma. Em associação aos inibidores da anidrase carbônica, aos agonistas alfa-adrenérgicos e às prostaglandinas e prostamidas, o maleato de timolol tem efeito aditivo hipotensor, podendo ser associado a qualquer classe de medicamentos, com eficácia comprovada em diferentes estudos (7,165-176).

Os efeitos adversos são divididos em oculares e sistêmicos. A toxicidade ocular manifesta-se por ceratopatia punctata, hipoestesia corneana, reações alérgicas e erosões corneanas recorrentes. A toxicidade sistêmica é mais frequente que a ocular. Em relação ao sistema cardiovascular, já foram descritos episódios de bradicardia, arritmia, infarto e síncope, todos relacionados à diminuição da contratilidade miocárdica pelo bloqueio dos receptores beta-1. Os efeitos respiratórios, como espasmos brônquicos e obstrução das vias respiratórias, estão relacionados à inibição dos receptores beta-2 que ocasiona contração da musculatura brônquica lisa. Os efeitos no sistema nervoso central também podem ocorrer, tendo sido citadas depressão, ansiedade, alucinações e sonolência. Efeitos diversos, como alterações dermatológicas (alopecia e erupções maculopapulares) e gastrointestinais (náusea e vômitos) também são relatados (7).

As contraindicações ao uso dos betabloqueadores são hipersensibilidade ou intolerância aos medicamentos, história de asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva grave, além de bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de segundo e terceiro graus, choque cardiogênico e propensão a insuficiência cardíaca (7).

Parassimpaticomiméticos

Os parassimpaticomiméticos, também chamados de mióticos ou colinérgicos, foram os primeiros a ser utilizados no tratamento do glaucoma. O principal representante da classe é pilocarpina. Seu mecanismo de ação hipotensora baseia-se no aumento do escoamento do humor aquoso por contração da musculatura ciliar e deslocamento do esporão escleral, aumentando os espaços de drenagem intertrabeculares. A pilocarpina reduz o escoamento uveoescleral, podendo aumentar a PIO em olhos dependentes dessa via para drenagem do humor aquoso. Após instilação, a concentração máxima no humor aquoso é atingida em 20 minutos, com redução média de 20% na PIO. A pilocarpina apresenta efeito hipotensor; entretanto, o alto índice de efeitos adversos limita sua indicação (7,177). Os efeitos adversos oculares com o uso de pilocarpina são comuns e podem interferir na qualidade de vida do paciente e na adesão ao tratamento. Espasmo no músculo ciliar pode ocasionar cefaleia frontal, que usualmente é autolimitada. Miose é um dos efeitos mais marcantes, podendo levar à formação de sinéquias posteriores e, raramente, à oclusão pupilar. A miopia é induzida pela acomodação por deslocamento anterior do cristalino, geralmente em jovens fácicos. Foi relatado um efeito cataratogênico com o uso desse medicamento, além de descolamento de retina causado por tração vitreorretiniana. Cistos pigmentados de íris, buraco macular e toxicidade corneana também são efeitos adversos descritos. As reações adversas sistêmicas são raras, representadas pelo efeito muscarínico do fármaco em diferentes sistemas (7,177).

A pilocarpina é contraindicada para pacientes hipersensíveis ou intolerantes a ela e para pacientes com uveítes anteriores ativas, *rubeosis iridis*, bloqueio pupilar, glaucoma congênito e doença pulmonar avançada (7,177).

Agonistas alfa-adrenérgicos

Os agonistas alfa-adrenérgicos são utilizados no tratamento do glaucoma há várias décadas. A brimonidina, que apresenta seletividade para os receptores alfa-2, praticamente substituiu os fármacos não seletivos. Essa seletividade proporciona menor quantidade de efeitos colaterais relacionados com os medicamentos mais antigos. O estímulo dos receptores alfa-adrenérgicos está associado com menor produção do humor aquoso por vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo do corpo ciliar. Os alfa-agonistas reduzem a PIO tanto pela diminuição da produção de humor aquoso quanto pelo aumento da drenagem pela via uveoescleral (7,177,178).

A brimonidina é um agente efetivo no tratamento crônico do glaucoma. Para a obtenção do máximo efeito hipotensor ocular, recomenda-se sua utilização três vezes ao dia. Quando comparada aos demais medicamentos utilizados no tratamento do glaucoma, apresenta efeito hipotensor médio inferior às prostaglandinas, ao maleato de timolol e aos inibidores da anidrase carbônica. Seu uso está principalmente indicado após procedimentos em que há aumento súbito da PIO, como a iridotomia a laser. Pode ser associada a qualquer classe de medicamentos tópicos, com efeito aditivo hipotensor, desde que esteja de acordo com a orientação de tratamento deste Protocolo (158,167,170-175,179-187).

Além da redução da PIO, a brimonidina apresenta possível efeito neuroprotetor por meio da redução de perda das células ganglionares. Entretanto, ainda não há evidências que justifiquem seu uso com esse propósito (188).

Os efeitos adversos mais comuns são alergia ocular, folículos conjuntivais e edema palpebral, os quais podem se manifestar até 18 meses após início da terapia. Casos de uveíte anterior granulomatosa também foram descritos na literatura. Os efeitos sistêmicos incluem xerostomia, fadiga, sedação, sonolência e cefaleia, mais comuns nos extremos de idade. Por atravessar a barreira hematoencefálica e poder causar depressão pronunciada do sistema nervoso central, a brimonidina deve ser evitada em crianças com menos de 12 anos (7,178).

Está contraindicada para pacientes com hipersensibilidade ou intolerância ao tartarato de brimonidina ou a qualquer um dos componentes da fórmula, bem como para pacientes em tratamento com fármacos inibidores da monoamino oxidase (MAO) (7,178).

Inibidores da anidrase carbônica

Os inibidores da anidrase carbônica são utilizados para o tratamento de glaucoma desde os anos de 1950, com o advento da acetazolamida. Posteriormente, foram pesquisadas formas tópicas do medicamento, lançadas no mercado mundial na década de 1990. A produção ativa de humor aquoso depende, em parte, da ação de enzimas que causam hidratação de dióxido de carbono resultando em bicarbonato. Esse processo é dependente da enzima anidrase carbônica, presente nas células não pigmentadas do epitélio ciliar, o qual participa na formação do humor aquoso. Sua inibição está associada à redução da produção do humor aquoso e consequente diminuição da PIO (7).

Os inibidores da anidrase carbônica são divididos em sistêmicos e tópicos.

A acetazolamida, medicamento de administração sistêmica, foi lançada como hipotensora ocular em 1954. Seu papel principal reside nas situações de emergência, quando a PIO está demasiadamente aumentada, tendo efeito mais rápido e efetivo (7).

Os inibidores da anidrase carbônica tópicos disponíveis no mercado são as dorzolamida e brinzolamida.

A dorzolamida a 2% é recomendada na posologia de três vezes ao dia. A fim de aumentar a adesão ao tratamento, costuma ser prescrita na dose de duas vezes diárias. Reduz a PIO entre 14,7%-27% após 2 horas e entre 12,9%-17,5% após 8 horas. Nas 24 horas, há redução média de 18%-22%. Apresenta eficácia semelhante à do maleato de timolol a 0,5%, inferior à das prostaglandinas e superior à dos alfa-agonistas. Estudos mostraram que, quando administrada duas vezes ao dia, apresenta efeito aditivo na redução da PIO em pacientes usuários de timolol. A combinação fixa de timolol a 0,5% e dorzolamida a 2% está disponível comercialmente, com vários estudos demonstrando equivalência ao uso isolado dos fármacos e efeito hipotensor semelhante ao da monoterapia com prostaglandina (7,165-170,175,179-181).

A brinzolamida a 1% apresenta eficácia semelhante à da dorzolamida. Em estudo comparativo entre os dois medicamentos, administrados três vezes ao dia, a média de redução da PIO foi de 20,1% para ambos (7,189).

Os inibidores da anidrase carbônica tópicos costumam causar poucas reações adversas oculares, sendo a principal a blefaroconjuntivite alérgica. Sensação de gosto amargo, visão turva, dermatite periorbitária e reações de hipersensibilidade também foram descritas. Em pacientes com glaucoma primário ou hipertensão ocular, a espessura média corneana aumentou após uso de dorzolamida, porém sem significância clínica. Em pacientes com córnea gutata, o uso de dorzolamida por pequeno período de tempo foi associado a um aumento estatisticamente significativo na espessura central corneana. Portanto, os inibidores da anidrase carbônica tópicos devem ser utilizados com cautela em pacientes com disfunção endotelial corneana (7,178).

Esses medicamentos estão contraindicados para pacientes com hipersensibilidade ou intolerância a eles. Não é recomendado o uso concomitante de inibidores da anidrase carbônica tópicos com a administração por via oral.

Análogos das prostaglandinas e prostamidas

Os análogos das prostaglandinas e, posteriormente, as prostamidas, são os medicamentos mais recentes para o tratamento clínico do glaucoma. São derivados da prostaglandina F2alfa. Atuam aumentando a atividade das metaloproteinases, o que leva a alterações na matriz extracelular, permitindo, assim, maior escoamento do humor aquoso através da via uveoescleral (7).

Os três principais representantes dessa classe são a latanoprosta e a travoprosta, análogos das prostaglandinas, e a bimatoprosta, representante das prostamidas.

Essa classe de medicamentos é a de maior efeito hipotensor no tratamento dos doentes de glaucoma. É utilizada em dose única noturna, pois a maioria dos estudos demonstra superioridade em relação à dose única matinal. Quando associados a maleato de timolol, são utilizadas igualmente em dose única noturna, com efeito semelhante ao do uso isolado de ambos os medicamentos. Podem ser associados a qualquer classe de medicamentos, otimizando o controle pressórico no paciente glaucomatoso dada sua significativa eficácia.

A latanoprosta a 0,005% foi a primeira prostaglandina de uso clínico para tratamento do glaucoma. É utilizada em dose única noturna, diminuindo a PIO média em torno de 30%. Paralelamente à sua eficácia no tratamento de hipertensos oculares e de glaucomatosos, foi também analisada em pacientes pediátricos e em doentes de glaucomas primários de ângulo fechado, com resultados positivos em ambos os grupos. Apresenta eficácia hipotensora semelhante à da combinação de dorzolamida e timolol.

A travoprosta a 0,004% é similar a latanoprosta, com alguns estudos sugerindo maior eficácia da primeira na redução da PIO em indivíduos de pele preta, quando comparados com os de pele branca.

A bimatoprosta a 0,03% é similar a latanoprosta, causando maior hiperemia conjuntival e menor incidência de cefaleia e pigmentação iriana (165,166,168, 169,176, 179-181, 186, 190-203).

Os principais efeitos relatados do uso dessa classe de medicamentos estão relacionados a efeitos locais (oculares e perioculares). Hiperemia ocular é a manifestação mais comum, sendo sua prevalência semelhante entre os análogos das prostaglandinas. É mais frequente nas prostamidas, possivelmente devido à afinidade aumentada aos receptores EP1 (hiperemia inflamatória), assim como pela maior concentração em relação aos demais medicamentos. Outros efeitos relatados são aumento da pigmentação iriana e periocular e do crescimento dos cílios. O estímulo da melanogênese é mais frequente com alguns dos medicamentos da classe e resulta mais em problemas estéticos do que desconfortáveis ou incapacitantes. Embora o aumento da pigmentação iriana seja permanente, o da pigmentação periocular e o crescimento dos cílios revertem após a suspensão do medicamento. A principal preocupação quanto à toxicidade corneana, em olhos tratados com análogos de prostaglandina, relaciona-se aos em pacientes com história de ceratite por herpes simples. Há relatos de casos em que houve reativação após uso de latanoprosta e bimatoprosta. Portanto, é aconselhável iniciar tratamento hipotensor de outra classe nesses pacientes. Epiteliopatia dendrítica e erosões do epitélio corneano, sinais de toxicidade, também foram descritas. Os efeitos inflamatórios intraoculares também foram referidos: raros casos de uveíte anterior, responsivos à terapia esteroide, além de edema macular cistoide. Portanto,

recomenda-se precaução para os pacientes com glaucoma uveítico e para os com fatores de risco para a doença inflamatória retiniana. Os efeitos adversos sistêmicos são praticamente inexistentes. Apesar disso, os medicamentos devem ser evitados em mulheres férteis que não usam contraceptivos ou em gestantes, pois não se sabe seu efeito na musculatura lisa uterina. Embora as concentrações plasmáticas sejam baixas, a possibilidade teórica de aborto não pode ser descartada. Esses medicamentos estão contraindicados para pacientes que apresentarem hipersensibilidade, contraindicação ou intolerância aos componentes da fórmula (7,177,178).

8.1 Fármacos

- Timolol: solução oftálmica a 0,5%
- Dorzolamida: solução oftálmica a 2%
- Brinzolamida: suspensão oftálmica a 1%
- Brimonidina: solução oftálmica a 0,2%
- Latanoprosta: solução oftálmica a 0,005%
- Travoprosta: solução oftálmica a 0,004%
- Bimatoprosta: solução oftálmica a 0,03%
- Pilocarpina: solução oftálmica a 2%
- Acetazolamida: comprimido de 250 mg
- Manitol: solução intravenosa a 20%

8.2 Esquemas de administração

- Timolol: 1 gota no olho, 2 vezes ao dia
- Dorzolamida: 1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia
- Brinzolamida: 1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia
- Brimonidina: 1 gota no olho, 2-3 vezes ao dia (quando em monoterapia); se associada, 1 gota, 2 vezes ao dia
- Latanoprosta: 1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite)
- Travoprosta: 1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite)
- Bimatoprosta: 1 gota no olho, 1 vez por dia (à noite)
- Pilocarpina: 1 gota no olho de 6 em 6 horas
- Acetazolamida: 1 comprimido VO de até 6 em 6 horas
- Manitol: 1,5-2 g/kg de peso por via intravenosa de 8/8 horas

8.3 Tempo de tratamento

Como o glaucoma é uma doença incurável, o tratamento é contínuo, sem duração pré-determinada, daí os doentes necessitarem de adequado acompanhamento oftalmológico. Quando o tratamento clínico é ineficaz, intolerável ou não conta com a adesão do paciente, a cirurgia antiglaucomatosa deve ser considerada para fins de controle da doença. Pode ser retirado algum hipotensor, caso seja obtido controle pressórico e estabelecida a ausência de progressão da doença, ou seja, quando o dano ao nervo óptico consegue ser mantido e o campo visual permanece; porém, constatada progressão da doença, o tratamento medicamentoso deve ser retomado (10,31,94-96).

8.4 Benefícios esperados

Espera-se que, com o início da terapia hipotensora, os pacientes obtenham diminuição da PIO até atingirem a PIO-alvo.

9 Monitorização

A monitorização do paciente é fundamental para controle da doença. Sendo o glaucoma uma afecção crônica, assintomática e com necessidade de uso de múltiplos medicamentos, a relação médico-paciente tem uma importância fundamental (10,94-96).

Recomendam-se os seguintes critérios para o acompanhamento (10):

PIO-alvo atingida	Progressão do dano	Duração do controle (em meses)	Acompanhamento (em meses)
Sim	Não	Igual ou inferior a 6	6
Sim	Não	Acima de 6	12
Sim	Sim	NA	1-2
Não	Sim	NA	1-2
Não	Não	NA	3-6

NA = não se aplica. Duração do controle = tempo no qual o paciente teve a doença controlada, ou seja, sem progressão. Acompanhamento = intervalo de tempo máximo entre as avaliações.

A avaliação consta do exame do paciente, da documentação do nervo óptico (preferencialmente com retinografia binocular colorida) e da campimetria visual. Pacientes com glaucoma avançado podem necessitar de avaliações mais frequentes. Os intervalos propostos para o acompanhamento correspondem ao tempo máximo recomendado entre as consultas oftalmológicas (10,94).

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 e do acompanhamento pós-tratamento. O diagnóstico, a indicação terapêutica, a prescrição de medicamento(s) e o acompanhamento devem ser realizados exclusivamente por médicos oftalmologistas.

Atentar para mudança da legislação vigente sobre o fornecimento dos medicamentos para uso tópico ocular, que são, na data da publicação deste Protocolo, fornecidos pelos estabelecimentos de saúde e ressarcidos por APAC, como procedimentos, mas que estão previstos para migrar e integrar o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) no SUS e passarão a ser fornecidos pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

11 Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

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

12 Referências Bibliográficas

1. Van Buskirk EM, Cioffi GA. Glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 1992;113:447-52.
2. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. Br J Ophthalmol. 1996;80:389-93.
3. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. Bull World Health Organ. 1995;73:115-21.
4. Ghanem C. Levantamento de casos de glaucoma em Joinville - Santa Catarina, 1984. Arq bras oftalmol. 1989;52:40-3.
5. Medina NH, Barros OMd, Muñoz EdH, Magdaleno RL, Barros AJDd, Ramos LR. Morbidade ocular em idosos da cidade de São Paulo-SP, Brasil. Arq bras oftalmol. 1993;56:276-83.
6. Sakata K, Sakata LM, Sakata VM, Santini C, Hopker LM, Bernardes R, et al. Prevalence of glaucoma in a South brazilian population: Projeto Glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48:4974-9.
7. Allingham RR, Damji KF, Freedman SF, Moroi SE, Rhee DJ, Shields B. Shields Textbook of Glaucoma. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
8. Schulzer M, Drance SM, Carter CJ, Brooks DE, Douglas GR, Lau W. Biostatistical evidence for two distinct chronic open angle glaucoma populations. Br J Ophthalmol. 1990;74:196-200.
9. Caprioli J. The treatment of normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 1998;126:578-81.
10. American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel [Internet]. Preferred Practice Pattern Guidelines. Primary Open-Angle Glaucoma, 2010. Available from: http://one.aao.org/preferred-practice-pattern/primary-

openangle-glaucoma-ppp--october-2010
11. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. Ophthalmology. 1994;101:1851-5.
12. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol. 1991;109:1090-5.
13. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 1996;103:1661-9.
14. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 1994;112:821-9.
15. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, Munoz B, Klein R, Snyder R. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. Arch Ophthalmol. 2001;119:1819-26.
16. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. Surv Ophthalmol. 1980;24:335-610.
17. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, et al. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1992;99:1499-504.
18. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. Ophthalmology. 2001;108:1966-72.
19. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol. 1998;126:487-97.
20. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Am J Ophthalmol. 1998;126:498-505.
21. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol. 2002;120:714-20; discussion 829-30.
22. Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. Arch Ophthalmol. 2003;121:48-56.
23. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol. 2002;120:1268-79.
24. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000;130:429-40.
25. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, Liu G, Li G, Gaasterland D, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. Ophthalmology. 2004;111:1627-35.
26. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. J Glaucoma. 2000;9:134-42
27. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. Ophthalmology. 2008;115:1123-9 e3.
28. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007;114:1965-72.
29. Nouri-Mahdavi K, Medeiros FA, Weinreb RN. Fluctuation of intraocular pressure as a predictor of visual field progression. Arch Ophthalmol. 2008;126:1168-9; author reply 9-70.
30. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. Ophthalmology. 1998;105:733-9.
31. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, Royall RM, Quigley HA, Javitt J. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. JAMA. 1991;266:369-74.
32. Friedman DS, Jampel HD, Munoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. Arch Ophthalmol. 2006;124:1625-30.
33. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, van Duijn CM, Hofman A, de Jong PT. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Population-based familial aggregation study. Arch Ophthalmol. 1998;116:1640-5.
34. Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle

glaucoma and ocular hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2008;115:639-47 e2.
35. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol. 1994;112:69-73.
36. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, Quigley HA, Gottsch JD, Javitt JC, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. N Engl J Med. 1991;325:1412-7.
37. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, et al. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2004;111:1439-48.
38. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zulus: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. Arch Ophthalmol. 2002;120:471-8.
39. Rotchford AP, Kirwan JF, Muller MA, Johnson GJ, Roux P. Temba glaucoma study: a population-based cross-sectional survey in urban South Africa. Ophthalmology. 2003;110:376-82.
40. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). Ophthalmology. 2001;108:1779-88.
41. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, Kelly SP, Kwartz J, Henson D, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. Ophthalmology. 1999;106:2154-60.
42. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. Am J Ophthalmol. 1993;115:592-6.
43. Goldmann H, Schmidt T. [Applanation tonometry]. Ophthalmologica. 1957;134:221-42.
44. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. Acta Ophthalmol (Copenh). 1975;53:34-43.
45. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. Acta Ophthalmol Scand. 1998;76:319-24.
46. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. Surv Ophthalmol. 2000;44:367-408.
47. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, Bowd C, Aihara M, Weinreb RN. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol. 2003;136:805-13.
48. Hahn S, Azen S, Ying-Lai M, Varma R. Central corneal thickness in Latinos. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:1508-12.
49. Shimmyo M, Ross AJ, Moy A, Mostafavi R. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics, and African Americans. Am J Ophthalmol. 2003;136:603-13.
50. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. Bull Math Biol. 1999;61:551-72.
51. Dueker DK, Singh K, Lin SC, Fechtner RD, Minckler DS, Samples JR, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology. 2007;114:1779-87.
52. Francis BA, Varma R, Chopra V, Lai MY, Shtir C, Azen SP. Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. Am J Ophthalmol. 2008;146:741-6.
53. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. J Cataract Refract Surg. 2005;31:146-55.
54. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. Am J Ophthalmol. 2006;141:868-75.
55. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. Arch Ophthalmol. 1995;113:216-21.
56. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. Ophthalmology. 2000;107:1287-93.
57. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51:2872-7.
58. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. Ophthalmology. 1997;104:712-8.
59. Chopra V, Varma R, Francis BA, Wu J, Torres M, Azen SP. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2008;115:227-32 e1.

60. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. Diabet Med. 2004;21:609-14.
61. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population. The Rotterdam Study. Ophthalmology. 1996;103:1271-5.
62. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:3783-9.
63. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. Ophthalmology. 2006;113:1081-6.
64. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Witteman JC, Hofman A, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. Ophthalmology. 2006;113:1827-31.
65. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes. The Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 1994;101:1173-7.
66. Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. Ophthalmologica. 2005;219:1-10.
67. Vijaya L, George R, Paul PG, Baskaran M, Arvind H, Raju P, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in a rural south Indian population. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:4461-7.
68. Leske MC, Connell AM, Wu SY, Hyman LG, Schachat AP. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. Arch Ophthalmol. 1995;113:918-24.
69. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 1999;106:2010-5.
70. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79:560-6.
71. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. Ophthalmology. 2007;114:216-20.
72. Wong TY, Klein BE, Klein R, Knudtson M, Lee KE. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. Ophthalmology. 2003;110:211-7.
73. Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R, Thulasiraj RD, Tielsch JM, Katz J, et al. Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. Ophthalmology. 2003;110:1484-90.
74. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. Ophthalmology. 2006;113:1613-7.
75. Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Glaucoma and myopia. Ophthalmology. 2000;107:1026-7.
76. Kuzin AA, Varma R, Reddy HS, Torres M, Azen SP. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2010;117:1713-9.
77. Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, Yamamoto T, Craig JE, Rait J, et al. Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations. Hum Mol Genet. 1999;8:899-905.
78. Gong G, Kosoko-Lasaki O, Haynatzki GR, Wilson MR. Genetic dissection of myocilin glaucoma. Hum Mol Genet. 2004;13 Spec No 1:R91-102.
79. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary open-angle glaucoma. N Engl J Med. 2009;360:1113-24.
80. Wiggs JL. Genetic etiologies of glaucoma. Arch Ophthalmol. 2007;125:30-7.
81. Wang JJ, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 1997;104:1714-9.
82. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. Br J Ophthalmol. 1998;82:862-70.
83. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. Am J Ophthalmol. 2000;129:102-4.
84. Armaly MF, Krueger DE, Maunder L, Becker B, Hetherington J, Jr., Kolker AE, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. Arch Ophthalmol. 1980;98:2163-71.
85. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 3. Baseline characteristics of black and white patients. Ophthalmology. 1998;105:1137-45.
86. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. Ophthalmology. 1995;102:54-60.
87. Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. J Glaucoma. 2004;13:319-26.

88. Leske MC, Wu SY, Nemesure B, Hennis A. Incident open-angle glaucoma and blood pressure. Arch Ophthalmol. 2002;120:954-9.
89. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, et al. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:532-8.
90. Hernandez RA, Burr JM, Vale LD. Economic evaluation of screening for open-angle glaucoma. Int J Technol Assess Health Care. 2008;24:203-11.
91. Klein BE, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:59-62.
92. Duggal P, Klein AP, Lee KE, Iyengar SK, Klein R, Bailey-Wilson JE, et al. A genetic contribution to intraocular pressure: the beaver dam eye study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:555-60.
93. Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Wang JJ. Bias in self-reported family history and relationship to glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmic Epidemiol. 2002;9:333-45.
94. Sociedade Brasileira de Glaucoma [Internet]. III Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto, 2009. Available from: www.sbglaucoma.com.br/pdf/consenso03.pdf
95. European Glaucoma Society [Inernet]. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 3rd ed. Available from: www.eugs.org/eng/EGS_guidelines.asp
96. NICE clinical guidelines [Internet]. CG85 Glaucoma: Diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension, 2013. Available from: http://publications.nice.org.uk/glaucoma-cg85
97. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1988;29:1151-8.
98. Kahn HA, Milton RC. Alternative definitions of open-angle glaucoma. Effect on prevalence and associations in the Framingham eye study. Arch Ophthalmol. 1980;98:2172-7.
99. Hoffmann EM, Zangwill LM, Crowston JG, Weinreb RN. Optic disk size and glaucoma. Surv Ophthalmol. 2007;52:32-49.
100. Budde WM, Jonas JB, Martus P, Grundler AE. Influence of optic disc size on neuroretinal rim shape in healthy eyes. J Glaucoma. 2000;9:357-62.
101. Sihota R, Srinivasan G, Dada T, Gupta V, Ghate D, Sharma A. Is the ISNT rule violated in early primary open-angle glaucoma--a scanning laser tomography study. Eye (Lond). 2008;22:819-24.
102. Miller KM, Quigley HA. The clinical appearance of the lamina cribrosa as a function of the extent of glaucomatous optic nerve damage. Ophthalmology. 1988;95:135-8.
103. Susanna R Jr. The lamina cribrosa and visual field defects in open-angle glaucoma. Can J Ophthalmol. 1983;18:124-6.
104. Kubota T, Jonas JB, Naumann GO. Direct clinico-histological correlation of parapapillary chorioretinal atrophy. Br J Ophthalmol. 1993;77:103-6.
105. Primrose J. Peripapillary changes in glaucoma. Am J Ophthalmol. 1977;83:930-1.
106. Jonas JB, Fernandez MC, Naumann GO. Glaucomatous optic nerve atrophy in small discs with low cup-to-disc ratios. Ophthalmology. 1990;97:1211-5.
107. Tezel G, Kolker AE, Wax MB, Kass MA, Gordon M, Siegmund KD. Parapapillary chorioretinal atrophy in patients with ocular hypertension. II. An evaluation of progressive changes. Arch Ophthalmol. 1997;115:1509-14.
108. Tezel G, Kolker AE, Kass MA, Wax MB, Gordon M, Siegmund KD. Parapapillary chorioretinal atrophy in patients with ocular hypertension. I. An evaluation as a predictive factor for the development of glaucomatous damage. Arch Ophthalmol. 1997;115:1503-8.
109. Jonas JB, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989;30:919-26.
110. Jonas JB, Nguyen XN, Gusek GC, Naumann GO. Parapapillary chorioretinal atrophy in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989;30:908-18.
111. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 2001;131:699-708.
112. Jonas JB. Clinical implications of peripapillary atrophy in glaucoma. Curr Opin Ophthalmol. 2005;16:84-8.
113. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, Wax MB. Comparative optic disc analysis in normal pressure glaucoma, primary open-angle glaucoma, and ocular hypertension. Ophthalmology. 1996;103:2105-13.
114. Sutton GE, Motolko MA, Phelps CD. Baring of a circumlinear vessel in glaucoma. Arch Ophthalmol. 1983;101:739-44.

115. Osher RH, Herschler J. The significance of baring of the circumlinear vessel. A prospective study. Arch Ophthalmol. 1981;99:817-8.
116. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. [Qualitative morphologic characteristics of normal and glaucomatous optic papillae]. Klin Monatsbl Augenheilkid. 1988;193:481-8.
117. Hitchings RA, Spaeth GL. Chronic retinal vein occlusion in glaucoma. Br J Ophthalmol. 1976;60:694-9.
118. Susanna R, Drance SM, Douglas GR. The visual prognosis of the fellow eye in uniocular chronic open-angle glaucoma. Br J Ophthalmol. 1978;62:327-9.
119. Jonas JB, Nguyen XN, Naumann GO. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989;30:1599-603.
120. Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. Ophthalmology. 1996;103:1014-24.
121. Jonas JB, Xu L. Optic disk hemorrhages in glaucoma. Am J Ophthalmol. 1994;118:1-8.
122. Heijl A. Studies on computerized perimetry. Acta Ophthalmol Suppl. 1977;132:1-42.
123. Anderson DR, Patella VM. Automated Static Perimetry. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1999.
124. Lynn JR, Feltman RL, Starita RJ. Principles of perimetry. In: Rich R, Shields MB, Krupin T. The Glaucomas. St. Louis, Mosby; 1996.
125. Susanna R Jr , Medeiros FA. Perimetria computadorizada: interpretação e discussão de casos. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2001.
126. Advanced Glaucoma Intervention Study. 2. Visual field test scoring and reliability. Ophthalmology 1994;101:1445-1455.
127. Schimiti RB, Costa VP. Perimetria computadorizada - um guia básico de interpretação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000, p. 77-92.
128. Anderson DR, Patella VM. Automated static perimetry. St Louis: Mosby; 1992. p. 76-161.
129. Caprioli J, Sears M. Patterns of early visual field loss in open angle glaucoma. In: Greve EL, Heijl A, editors. Seventh International Visual Field Symposium - Documenta Ophthalmologica Proceedings Series 49: Springer Netherlands; 1987. p. 307-315.
130. Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. Arch Ophthalmol. 1991;109:1684-9.
131. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. Br J Ophthalmol. 2008;92:569-73.
132. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. Ophthalmology. 1999;106:653-62.
133. Johnson CA, Adams AJ, Casson EJ, Brandt JD. Blue-on-yellow perimetry can predict the development of glaucomatous visual field loss. Arch Ophthalmol. 1993;111:645-50.
134. Sample PA, Taylor JD, Martinez GA, Lusky M, Weinreb RN. Short-wavelength color visual fields in glaucoma suspects at risk. Am J Ophthalmol. 1993;115:225-33.
135. Landers JA, Goldberg I, Graham SL. Detection of early visual field loss in glaucoma using frequency-doubling perimetry and short-wavelength automated perimetry. Arch Ophthalmol. 2003;121:1705-10.
136. Quigley HA. Identification of glaucoma-related visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. Am J Ophthalmol. 1998;125:819-29.
137. Maddess T, Goldberg I, Dobinson J, Wine S, Welsh AH, James AC. Testing for glaucoma with the spatial frequency doubling illusion. Vision Res. 1999;39:4258-73.
138. Johnson CA, Samuels SJ. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1997;38:413-25.
139. Giuffre I. Frequency Doubling Technology vs Standard Automated Perimetry in Ocular Hypertensive Patients. Open Ophthalmol J. 2009;3:6-9.
140. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. Am J Ophthalmol. 2004;137:863-71.
141. Iwase A, Tomidokoro A, Araie M, Shirato S, Shimizu H, Kitazawa Y. Performance of frequency-doubling technology perimetry in a population-based prevalence survey of glaucoma: the Tajimi study. Ophthalmology. 2007;114:27-32.
142. Mansberger SL, Edmunds B, Johnson CA, Kent KJ, Cioffi GA. Community visual field screening: prevalence of follow-up and factors associated with follow-up of participants with abnormal frequency doubling perimetry technology results. Ophthalmic Epidemiol. 2007;14:134-40.
143. Morgan JE, Sheen NJ, North RV, Choong Y, Ansari E. Digital imaging of the optic nerve head: monoscopic and stereoscopic analysis. Br J Ophthalmol. 2005;89:879-84.

144. Sommer A, Quigley HA, Robin AL, Miller NR, Katz J, Arkell S. Evaluation of nerve fiber layer assessment. Arch Ophthalmol. 1984;102:1766-71.
145. Zelefsky JR, Harizman N, Mora R, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, et al. Assessment of a race-specific normative HRT-III database to differentiate glaucomatous from normal eyes. J Glaucoma. 2006;15:548-51.
146. Toth M, Hollo G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarisation pattern. Br J Ophthalmol. 2005;89:1139-42.
147. Medeiros FA. Comparação dos métodos de imagem do disco óptico e da camada de fibras nervosas da retina para o diagnóstico de glaucoma. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
148. Greaney MJ, Hoffman DC, Garway-Heath DF, Nakla M, Coleman AL, Caprioli J. Comparison of optic nerve imaging methods to distinguish normal eyes from those with glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:140-5.
149. Deleon-Ortega JE, Arthur SN, McGwin G, Jr., Xie A, Monheit BE, Girkin CA. Discrimination between glaucomatous and nonglaucomatous eyes using quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:3374-80.
150. Badala F, Nouri-Mahdavi K, Raoof DA, Leeprechanon N, Law SK, Caprioli J. Optic disk and nerve fiber layer imaging to detect glaucoma. Am J Ophthalmol. 2007;144:724-32.
151. Vessani RM, Moritz R, Batis L, Zagui RB, Bernardoni S, Susanna R. Comparison of quantitative imaging devices and subjective optic nerve head assessment by general ophthalmologists to differentiate normal from glaucomatous eyes. J Glaucoma. 2009;18:253-61.
152. Reus NJ, de Graaf M, Lemij HG. Accuracy of GDx VCC, HRT I, and clinical assessment of stereoscopic optic nerve head photographs for diagnosing glaucoma. Br J Ophthalmol. 2007;91:313-8.
153. Sociedade Brasileira de Glaucoma [Internet]. II Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Fechado, 2012. Available from: http://www.sbglaucoma.com.br/pdf/consenso04.pdf
154. Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, Miller JP, Gordon MO. Management of ocular hypertension: a cost-effectiveness approach from the Ocular Hypertension Treatment Study. Am J Ophthalmol. 2006;141:997-1008.
155. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. Am J Ophthalmol. 2007;144:266-75.
156. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha-Vaz J, Torri V, Adamsons I. Results of the European Glaucoma Prevention Study. Ophthalmology. 2005;112:366-75.
157. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, Guire KE, Janz NK, Wren PA, et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. Ophthalmology. 2001;108:1943-53.
158. Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Medical interventions for primary open angle glaucoma and ocular hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2007;CD003167.
159. Krieglstein GK. [A follow-up study on the intraocular pressure response of timolol eye drops (author's transl)]. Klin Monbl Augenheilkd. 1979;175:627-33.
160. Merte HJ, Merkle W. [Results of long-term treatment of glaucoma with timolol ophthalmic solution (author's transl)]. Klin Monbl Augenheilkd. 1980;177:562-71.
161. Steinert RF, Thomas JV, Boger WP, 3rd. Long-term drift and continued efficacy after multiyear timolol therapy. Arch Ophthalmol. 1981;99:100-3.
162. Airaksinen PJ, Valle O, Takki KK, Klemetti A. Timolol treatment of chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 2.5-year multicenter study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1982;219:68-71.
163. Blika S, Saunte E. Timolol maleate in the treatment of glaucoma simplex and glaucoma capsulare. A three-year follow up study. Acta Ophthalmol (Copenh). 1982;60:967-76.
164. Maclure GM. Chronic open angle glaucoma treated with Timolol. A four year study. Trans Ophthalmol Soc U K. 1983;103:78-83.
165. Bron AM, Emmerich KH. Latanoprost versus combined timolol and dorzolamide. Surv Ophthalmol. 2002;47:S148-54.
166. Cheng JW, Xi GL, Wei RL, Cai JP, Li Y. Efficacy and tolerability of latanoprost compared to dorzolamide combined with timolol in the treatment of patients with elevated intraocular pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25:55-64.
167. Tanna AP, Rademaker AW, Stewart WC, Feldman RM. Meta-analysis of the efficacy and safety of alpha2-adrenergic agonists, beta-adrenergic antagonists, and topical carbonic anhydrase inhibitors with prostaglandin

analogs. Arch Ophthalmol. 2010;128:825-33.
168. Webers CA, van der Valk R, Schouten JS, Zeegers MP, Prins MH, Hendrikse F. Intraocular pressure-lowering effect of adding dorzolamide or latanoprost to timolol: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology. 2007;114:40-6.
169. Cox JA, Mollan SP, Bankart J, Robinson R. Efficacy of antiglaucoma fixed combination therapy versus unfixed components in reducing intraocular pressure: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2008;92:729-34.
170. Dakin HA, Welton NJ, Ades AE, Collins S, Orme M, Kelly S. Mixed treatment comparison of repeated measurements of a continuous endpoint: an example using topical treatments for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Stat Med. 2011;30:2511-35.
171. Fung AT, Reid SE, Jones MP, Healey PR, McCluskey PJ, Craig JC. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma. Br J Ophthalmol. 2007;91:62-8.
172. Craven ER, Walters TR, Williams R, Chou C, Cheetham JK, Schiffman R. Brimonidine and timolol fixed-combination therapy versus monotherapy: a 3-month randomized trial in patients with glaucoma or ocular hypertension. J Ocul Pharmacol Ther. 2005;21:337-48.
173. Spaeth GL, Bernstein P, Caprioli J, Schiffman RM. Control of intraocular pressure and fluctuation with fixed-combination brimonidine-timolol versus brimonidine or timolol monotherapy. Am J Ophthalmol. 2011;151:93-9 e4.
174. Loon SC, Liew G, Fung A, Reid SE, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing timolol with brimonidine in the treatment of glaucoma. Clin Experiment Ophthalmol. 2008;36:281-9.
175. Cheng JW, Li Y, Wei RL. Systematic review of intraocular pressure-lowering effects of adjunctive medications added to latanoprost. Ophthalmic Res. 2009;42:99-105.
176. Webers CA, Beckers HJ, Zeegers MP, Nuijts RM, Hendrikse F, Schouten JS. The intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin analogs combined with topical beta-blocker therapy: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2010;117:2067-74 e1-6.
177. Mello PAdA, de Almeida GV, de Almeida HG. Glaucoma primário de ângulo aberto. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
178. Kanski JJ, Bowling B. Clinical Ophthalmology: a systematic approach. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 382-4.
179. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ophthalmology. 2005;112:1177-85.
180. van der Valk R, Webers CA, Lumley T, Hendrikse F, Prins MH, Schouten JS. A network meta-analysis combined direct and indirect comparisons between glaucoma drugs to rank effectiveness in lowering intraocular pressure. J Clin Epidemiol. 2009;62:1279-83.
181. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Kruft B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. Ophthalmology. 2008;115:1117-22 e1.
182. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. Ophthalmology. 2009;116:1243-9.
183. Hodge WG, Lachaine J, Steffensen I, Murray C, Barnes D, Foerster V, et al. The efficacy and harm of prostaglandin analogues for IOP reduction in glaucoma patients compared to dorzolamide and brimonidine: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2008;92:7-12.
184. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. J Ocul Pharmacol Ther. 2005;21:475-82.
185. Marchetti A, Magar R, An P, Nichol M. Clinical and economic impact of new trends in glaucoma treatment. MedGenMed. 2001;3:6.
186. Einarson TR, Kulin NA, Tingey D, Iskedjian M. Meta-analysis of the effect of latanoprost and brimonidine on intraocular pressure in the treatment of glaucoma. Clin Ther. 2000;22:1502-15.
187. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. Surv Ophthalmol. 2009;54:643-62.
188. Sena DF, Ramchand K, Lindsley K. Neuroprotection for treatment of glaucoma in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2010;CD006539.
189. Rouland JF, Le Pen C, Gouveia Pinto C, Berto P, Berdeaux G. Cost-minimisation study of dorzolamide versus brinzolamide in the treatment of ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: in four European countries. Pharmacoeconomics. 2003;21:201-13.
190. Aptel F, Cucherat M, Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin analogs: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Glaucoma. 2008;17:667-73.

191. Cheng J-W, Xi G-L, Wei R-L, Cai J-P, Li Y. Effects of travoprost in the treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. Curr Ther Res. 2009;70:335-50.
192. Guedes RAP, Guedes VMP, Chaoubah A. Custo-efetividade dos análogos de prostaglandinas no Brasil. Rev bras oftalmol. 2008;67:281-6.
193. Guedes RAP, Guedes VMP, Borges JL, Chaoubah A. Avaliação econômica das associações fixas de prostaglandina/prostamida e timolol no tratamento do glaucoma e da hipertensão ocular. Rev bras oftalmol. 2010;69:236-40.
194. Luu KT, Raber SR, Nickens DJ, Vicini P. A model-based meta-analysis of the effect of latanoprost chronotherapy on the circadian intraocular pressure of patients with glaucoma or ocular hypertension. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:421-5.
195. Orme M, Collins S, Dakin H, Kelly S, Loftus J. Mixed treatment comparison and meta-regression of the efficacy and safety of prostaglandin analogues and comparators for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Curr Med Res Opin. 2010;26:511-28.
196. Li N, Chen XM, Zhou Y, Wei ML, Yao X. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Experiment Ophthalmol. 2006;34:755-64.
197. Goldberg LD, Walt J. Cost considerations in the medical management of glaucoma in the US: estimated yearly costs and cost effectiveness of bimatoprost compared with other medications. Pharmacoeconomics. 2006;24:251-64.
198. Hedman K, Alm A. A pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month clinical studies comparing the intraocular pressure reducing effect of latanoprost and timolol. Eur J Ophthalmol. 2000;10:95-104.
199. Zhang WY, Po AL, Dua HS, Azuara-Blanco A. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. Br J Ophthalmol. 2001;85:983-90.
200. Varma R, Hwang LJ, Grunden JW, Bean GW, Sultan MB. Assessing the efficacy of latanoprost vs timolol using an alternate efficacy parameter: the intervisit intraocular pressure range. Am J Ophthalmol. 2009;148:221-6.
201. Honrubia F, Garcia-Sanchez J, Polo V, de la Casa JM, Soto J. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. Br J Ophthalmol. 2009;93:316-21.
202. Eyawo O, Nachega J, Lefebvre P, Meyer D, Rachlis B, Lee CW, et al. Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a meta-analysis. Clin Ophthalmol. 2009;3:447-56.
203. Eisenberg DL, Toris CB, Camras CB. Bimatoprost and travoprost: a review of recent studies of two new glaucoma drugs. Surv Ophthalmol. 2002;47:S105-15.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Timolol, Pilocarpina, Acetazolamida, Brimonidina, Brinzolamida, Dorzolamida, Bimatoprosta, Latanoprosta, Travoprosta

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **timolol, pilocarpina, acetazolamida, brimonidina, brinzolamida, dorzolamida, bimatoprosta, latanoprosta e travoprosta**, indicados para o tratamento de **glaucoma**.

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

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

- redução da pressão intraocular ou
- preservação da visão.

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

- timolol, pilocarpina, acetazolamida, brimonidina, brinzolamida, dorzolamida, latanoprosta, bimatoprosta e travoprosta são classificados na gestação como categoria C, ou seja, as pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos;
- **efeitos adversos do timolol:** irritação no olho, vermelhidão, lacrimejamento, sangramento no olho, dor ocular, erosões na córnea, reações alérgicas oculares, coceira, inchaço, conjuntivite, visão dupla ou borrada, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, sensação de corpo estranho, olho seco, sensibilidade a luz (fotofobia), dor de cabeça, depressão, desmaio, ansiedade, insônia, tontura, enjôos, vômitos, gosto amargo e secura na boca, coriza, pressão alta, dor, diminuição dos batimentos cardíacos (bradicardia), batimentos cardíacos descompassados (arritmia), infarto, desmaio (síncope), falta de ar (espasmos e obstrução das vias respiratórias), perda de cabelos (alopecia) e manchas pelo corpo (erupções maculopapulares);
- **efeitos adversos da pilocarpina:** irritação no olho, vermelhidão, lacrimejamento, sangramento no olho, dor ocular, erosões na córnea, reações alérgicas oculares, coceira, inchaço, conjuntivite, visão dupla ou borrada, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, sensação de corpo estranho, olho seco, sensibilidade a luz (fotofobia), dor de cabeça, pupila fechada (miose), turvamento da visão para longe (miopia), catarata, descolamento de retina e cistos oculares;
- **efeitos adversos da acetazolamida:** sensação de tremores (parestesias), dificuldade para ouvir (disfunção auditiva ou zumbido), perda da fome, alterações para sentir o sabor dos alimentos, enjoo, vômito e diarreia, urina em excesso (poliúria), sonolência e confusão, baixa de visão (miopia), alergia de pele (urticária), sangramento nas fezes e na urina, dificuldade na movimentação (paralisia flácida), sensibilidade à luz (fotossensibilidade) e convulsões; havendo também correlação com síndrome de Stevens-Johnson (formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas), falta de funcionamento do fígado (insuficiência e necrose hepáticas) e diminuição das células do sangue (discrasia sangüínea);
- **efeitos adversos da brimonidina:** irritação no olho, vermelhidão, lacrimejamento, sangramento no olho, dor ocular, erosões na córnea, reações alérgicas oculares, coceira, inchaço, conjuntivite, visão dupla ou borrada, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, sensação de corpo estranho, olho seco, sensibilidade à luz (fotofobia), dor de cabeça, depressão, desmaio, ansiedade, insônia, tontura, enjoo, vômitos, gosto amargo e secura na boca, coriza, pressão alta, dor e fraqueza muscular;

- **efeitos adversos da dorzolamida:** síndrome de Stevens-Johnson (formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas), inflamação no olho, irritação ocular, vermelhidão, lacrimejamento, dor ocular, reações alérgicas oculares, coceira, inchaço, conjuntivite, visão dupla ou borrada, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, olho seco, sensibilidade à luz (fotofobia), dor de cabeça, tontura, necrose hepática fulminante, anemia ou outras alterações nas células sanguíneas, gosto amargo na boca e cansaço;
- **efeitos adversos da brinzolamida:** síndrome de Stevens-Johnson (formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas), dermatites, urticária, queda de cabelo (alopecia), sensação de corpo estranho no olho, vermelhidão, ceratite (vermelhidão, irritação e dor), lacrimejamento, dor ocular, reações alérgicas oculares (coceira, vermelhidão, inchaço), conjuntivite, visão dupla ou borrada, olho seco, inflamação das pálpebras, desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, dor de cabeça, tontura, anemia ou outras alterações nas células sanguíneas, rinite, gosto amargo ou azedo na boca, dor nos rins, faringite, dor no peito e falta de ar;
- **efeitos adversos da latanoprosta:** aumento na pigmentação da íris e dos cílios, aumento do comprimento, da espessura e do número de cílios, visão dupla ou borrada, inflamação e inchaço no olho, olho seco, vermelhidão, dor e desconforto ocular, coceira, queimação, lacrimejamento, sensibilidade à luz (fotofobia), reações alérgicas, sensação de corpo estranho no olho, dor no peito, tosse, chiado no peito, dificuldade respiratória, infecções respiratórias, resfriado ou gripe, dor muscular, dor nas articulações e dor nas costas;
- **efeitos adversos da travoprosta:** cegueira, dor e desconforto ocular, sensação de corpo estranho no olho, olho seco, coceira e vermelhidão, lacrimejamento, aumento da sensibilidade à luz (fotofobia), palpitações, dor no peito, tosse, dor de garganta, coriza, dor muscular, dor nas articulações, dor nas costas, indigestão, azia, sangue na urina, confusão, nervosismo, desmaios, febre, alterações de humor, dor para urinar, cansaço;
- **efeitos adversos da bimatoprosta:** cegueira, visão borrada, diminuição da visão, diminuição das cores da visão, aumento na pigmentação da íris e da pele ao redor dos olhos, dificuldade de visão noturna, vermelhidão, dor e edema dos olhos e das pálpebras, coceira nos olhos, lacrimejamento, sensibilidade à luz (fotofobia) e sensação de corpo estranho no olho, febre, perda de força muscular, aumento do crescimento dos cabelos; e
- todos medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

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

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

( ) Sim ( ) Não

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

( ) acetazolamida
( ) bimatoprosta
( ) brimonidina
( ) brinzolamida
( ) dorzolamida
( ) latanoprosta
( ) pilocarpina
( ) timolol
( ) travoprosta

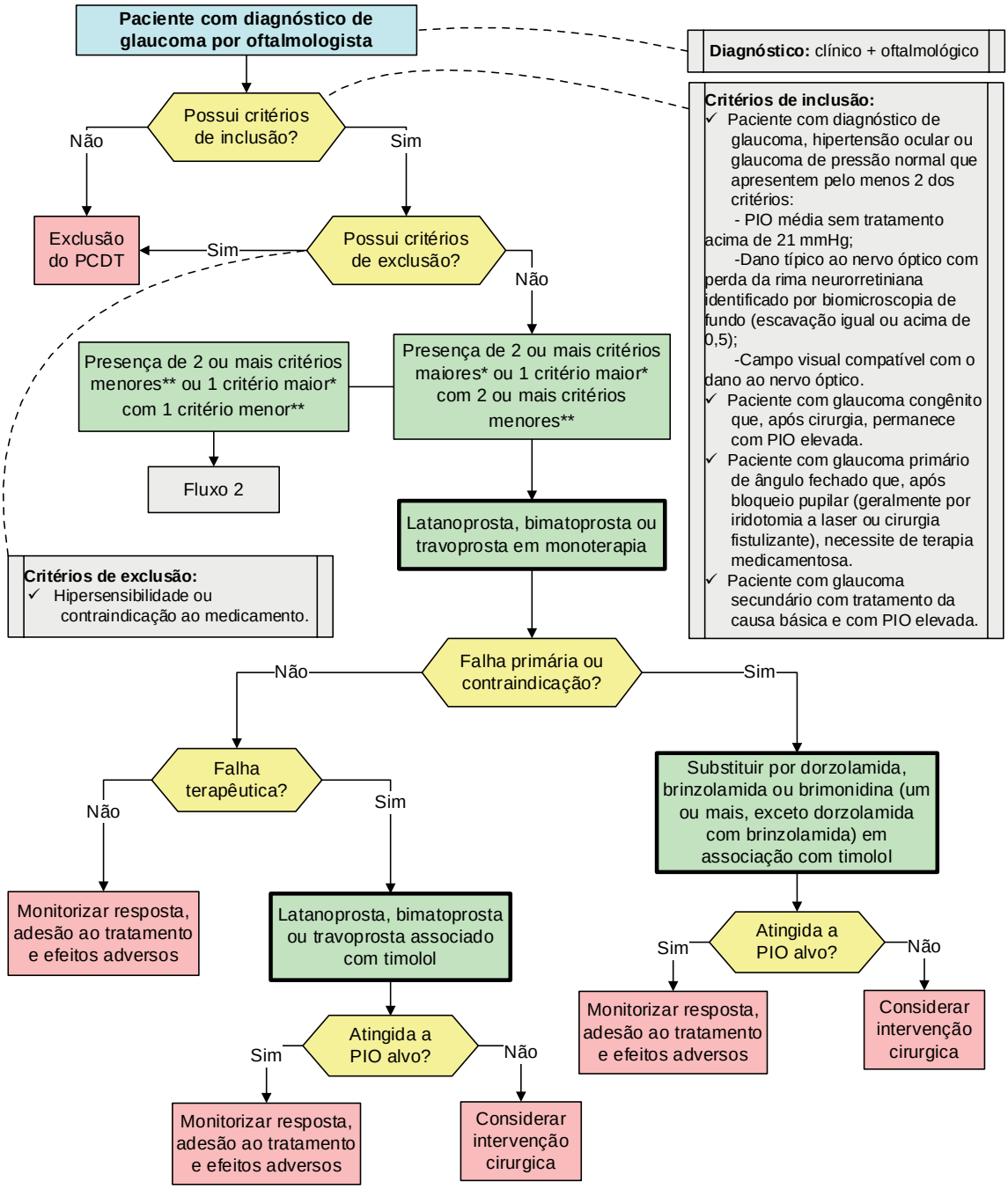
<table>
<tr><td colspan="3">Local: Data:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do paciente:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documento de identificação do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura do paciente ou do responsável legal</td></tr>
<tr><td>Médico responsável:</td><td>CRM:</td><td>UF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura e carimbo do médico
Data:_____</td></tr>
</table>

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

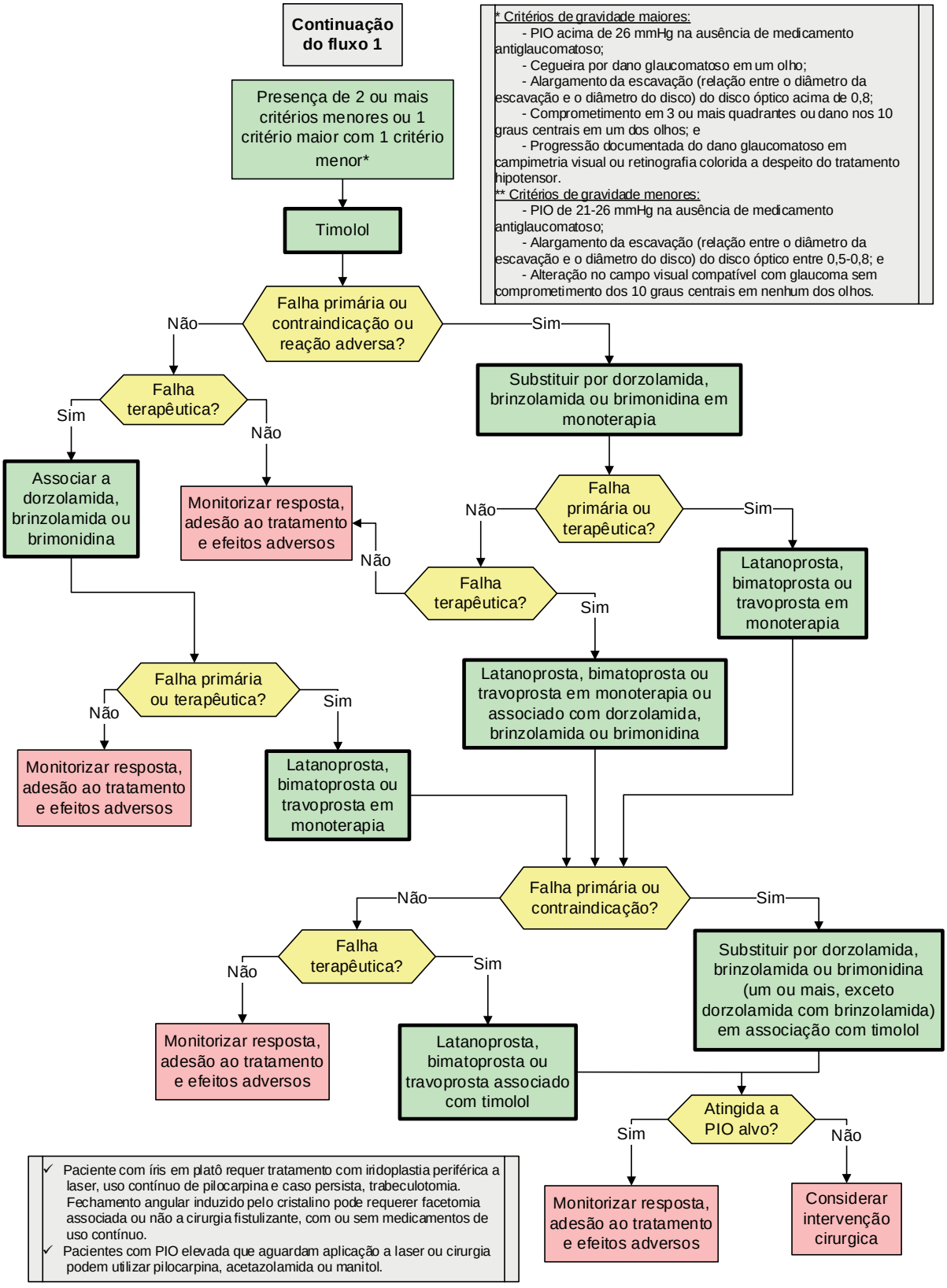
Fluxograma de Tratamento
Glaucoma - Fluxo 1



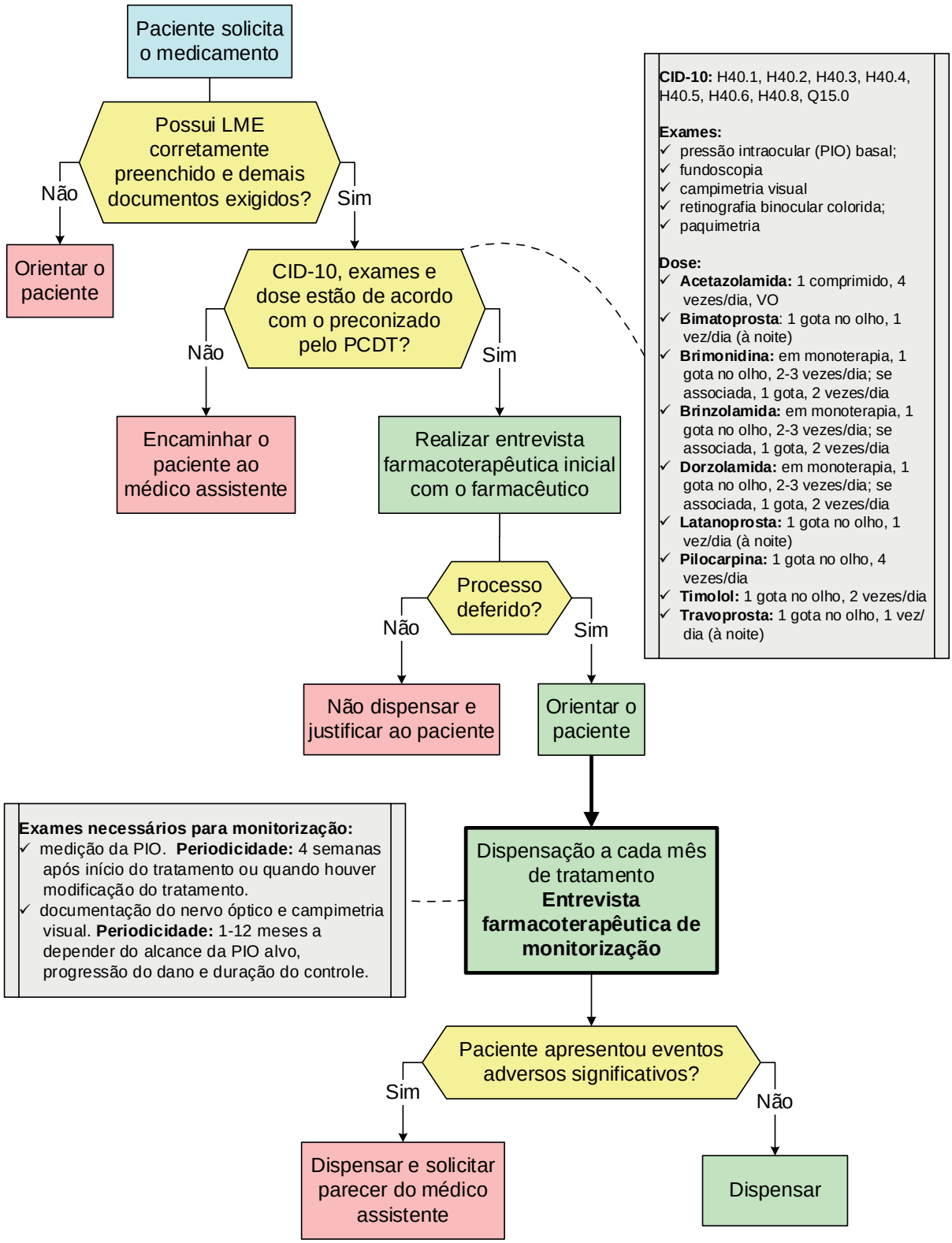
* Critérios de gravidade maiores:
- PIO acima de 26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso;
- Cegueira por dano glaucomatoso em um olho;
- Alargamento da escavação (relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco) do disco óptico acima de 0,8;
- Comprometimento em 3 ou mais quadrantes ou dano nos 10 graus centrais em um dos olhos; e
- Progressão documentada do dano glaucomatoso em campimetria visual ou retinografia colorida a despeito do tratamento hipotensor.

** Critérios de gravidade menores:
- PIO de 21-26 mmHg na ausência de medicamento antiglaucomatoso;
- Alargamento da escavação (relação entre o diâmetro da escavação e o diâmetro do disco) do disco óptico entre 0,5-0,8; e
- Alteração no campo visual compatível com glaucoma sem comprometimento dos 10 graus centrais em nenhum dos olhos.

Fluxograma de Tratamento
Glaucoma - Fluxo 2



Fluxograma de Dispensação de Acetazolamida, Bimatoprosta, Brimonidina, Brinzolamida, Dorzolamida, Latanoprosta, Pilocarpina, Timolol e Travoprosta Glaucoma



Ficha Farmacoterapêutica
Glaucoma

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Qual a idade de diagnóstico?_____

2.2 Tem familiares com a doença? Se sim, qual grau de parentesco?
_____
_____

2.3 Qual a classificação do glaucoma?
☐ glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA)
☐ glaucoma de pressão normal (GPN)
☐ glaucoma primário de ângulo fechado
☐ glaucoma congênito e glaucoma secundário

2.4 Primeira vez que faz tratamento para o glaucoma?
☐ sim
☐ não → Quais os medicamentos já utilizados e por quanto tempo?
_____
_____
_____

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.6 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Paciente utilizando adequadamente os colírios (conferir como está aplicando – ver Guia de Orientação ao Paciente)?
sim → Dispensar
não → Reforçar os procedimentos para aplicação adequada

3.2 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.2.1

> 3.2.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
> não → Dispensar
> sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Glaucoma
☐ **Acetazolamida** ☐ **Bimatoprosta** ☐ **Brimonidina** ☐ **Brinzolamida**
☐ **Dorzolamida** ☐ **Latanoprosta** ☐ **Pilocarpina** ☐ **Timolol**
☐ **Travoprosta**

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença causada, na maioria das vezes, pela elevação da pressão dentro dos olhos que provoca lesões no nervo óptico e, como consequência, dificuldade para enxergar. Se não for tratada adequadamente pode levar à cegueira.

2 Medicamento

- Estes medicamentos diminuem a pressão dentro dos olhos e inibem a progressão da doença.

3 Guarda do medicamento

- **Timolol, Brimonidina, Brinzolamida, Dorzolamida, Bimatoprosta, Travoprosta, Acetazolamida**, **Pilocarpina**: guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação da temperatura (cozinha e banheiro).
- **Latanoprosta:** até abertura do frasco guarde na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer. Depois de aberto pode ser conservado em temperatura ambiente e deve ser usado em até 10 semanas.
- Os colírios têm, em média, a validade de 30 dias depois de aberto, pois podem ficar contaminados por microorganismos e contaminar assim os olhos. Observe sempre na bula do medicamento qual a orientação do fabricante quanto a tempo de validade depois de o frasco ser aberto.
- Conserve os medicamentos na embalagem original, bem fechados.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance das crianças.

4 Administração do medicamento

- **Acetazolamida:** tome os comprimidos sem mastigar com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Os colírios** (timolol, brimonidina, brinzolamida, dorzolamida, bimatoprosta, travoprosta, pilocarpina) **devem ser aplicados nos olhos**, observando as seguintes recomendações:
- Lave sempre as mãos antes de pingar o colírio no olho;
- Nunca encoste a ponta do frasco no olho ou na pele;
- Após a aplicação do colírio fique com os olhos fechados por 30-60 segundos
- Caso tenha que usar 2 colírios diferentes, aguarde um intervalo de 5 minutos para aplicação de cada um deles.

5 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: desconforto ou queimação após aplicação do medicamento, vermelhidão nos olhos, coceira nos olhos e pálpebras, visão borrada ou embaçada, crescimento dos cílios, tontura, dor de cabeça, nariz escorrendo, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 Uso de outros medicamentos

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

7 Realização do acompanhamento oftalmológico

- O acompanhamento oftalmológico garante uma correta avaliação sobre seu tratamento. Em alguns casos pode ser necessário trocar ou associar outro colírio.de.

8 Outras informações importantes

- Pacientes que usam lente de contato: retire as lentes antes da aplicação do colírio e aguarde 15 minutos antes de recolocá-las.
- Caso ocorra visão borrada ou embaçada após a aplicação do colírio aguarde até o desaparecimento deste sintoma para dirigir ou operar máquinas.

9 Renovação da continuidade do tratamento

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

10 Em caso de dúvidas

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

11 Outras informações

_____

_____

_____

_____

_____

Para latanoprosta:

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.

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

Portaria SAS/MS nº 35, de 16 de janeiro de 2014, republicada em 06 de junho de 2014 e 23 de setembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas, até a data limite de 02/11/2013, nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos (*Hypertension, Pulmonary*[*Mesh*]) *AND Therapeutics*[*Mesh*] e restringindo-se os limites a humanos, metanálises e ensaios clínicos randomizados, a busca resultou em 231 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos *'hypertension pulmonary'/exp OR 'hypertension pulmonary' AND 'therapeutics'/exp OR therapeutics* e restringindo-se os limites a humanos, metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, a busca resultou em 633 artigos.

Na biblioteca Cochrane, utilizando-se os termos "*pulmonary arterial hypertension*", foram identificadas 155 revisões sistemáticas completas.

Foram avaliados todos os estudos disponíveis nas bases descritas e selecionados para avaliação metanálises e ensaios clínicos randomizados publicados em português, inglês ou espanhol.

Foram excluídos estudos de baixa qualidade metodológica, com tempo de seguimento inferior a 12 semanas, com desfechos primários substitutos não primordiais, estudos para avaliação de tratamentos experimentais ou não aprovados no Brasil, com população de estudo diferente ou mista (outros diagnósticos além de hipertensão arterial pulmonar), estudos sem possibilidade de acesso ao texto completo e estudos com resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação.

Foram também utilizados para a elaboração deste PCDT estudos encontrados por meio da análise das referências de artigos localizados pela estratégia de busca descrita, bem como consensos e diretrizes terapêuticas de sociedades médicas sobre o tema, nacionais e internacionais.

2 INTRODUÇÃO

2.1 ETIOPATOGENIA

Hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma síndrome clínica e hemodinâmica que resulta no aumento da resistência vascular na pequena circulação, elevando os níveis pressóricos na circulação pulmonar. Pode ocorrer associada tanto a uma variedade de condições médicas subjacentes, quanto a uma doença que afeta exclusivamente a circulação pulmonar. A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é definida como pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso, com pressão de oclusão da artéria pulmonar e/ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg, medidas por cateterismo cardíaco (1).

No III Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar de Veneza em 2003, a HAP foi subdividida em cinco grupos, dos quais o primeiro recebeu a designação de HAP (2). Em 2008, no IV Simpósio Internacional de Hipertensão Pulmonar, realizado em Danna Point, Califórnia, foi decidido manter a filosofia da classificação de Veneza e corrigir alguns tópicos específicos (3). A expressão HAP (Grupo 1) especifica situações que guardam semelhanças fisiopatológicas e que têm sido estudadas em conjunto quanto às possibilidades terapêuticas. Foi abandonada a expressão HAP familiar, substituindo-a por HAP hereditária (HAPH); foi

Consultores: Maria Angélica Pires Ferreira, Hugo Goulart de Oliveira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Mileine Mosca, Paulo Dornelles Picon, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

proposta uma nova classificação clínica para as doenças cardíacas congênitas; foi introduzida a esquistossomose pulmonar nesse grupo; e foram retiradas, para um subgrupo específico designado 1, a doença veno-oclusiva e a hemangiomatose capilar pulmonar. Os Grupos 2 e 3 não sofreram alterações substanciais. O Grupo 5 reuniu um conjunto heterogêneo de doenças que cursam com HAP, cujo mecanismo permanece obscuro ou é multifatorial. Durante o V Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar, realizado em 2013, em Nice, na França, foi mantida a disposição geral de classificação de 2008, com algumas modificações e atualizações, especialmente para o Grupo 1, de acordo com novos dados publicados nos últimos anos, além de terem sido adicionados alguns itens específicos relacionados com a HAP pediátrica, a fim de se estabelecer uma classificação comum para adultos e crianças.

Pela diversidade de fatores etiopatogênicos, a adequada investigação diagnóstica é determinante no planejamento terapêutico. Hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) é uma doença rara, e dados franceses mostraram ocorrência de 1,7 mulher: 1 homem e incidência de aproximadamente 6 casos por milhão de habitantes/ano (4). Compromete principalmente indivíduos jovens. Entre as mulheres, a prevalência é maior na terceira década de vida e, entre os homens, na quarta década. A transmissão hereditária é descrita em aproximadamente 6%-10% dos pacientes com HAP; em 50%-90% desses indivíduos foi identificada a mutação no BMPR2 (5, 6). O fenótipo não se expressa em todas as gerações, mas, quando o faz, a doença ocorre em idade mais precoce e se associa a quadros mais graves e rapidamente progressivos (7, 8). As cardiopatias congênitas são relativamente comuns, e a presença de HAP é considerada um dos maiores desafios no tratamento desses casos. O desenvolvimento de HAP e a reversão de um *shunt* esquerdo-direito inicial (síndrome de Eisenmenger) ocorrem mais frequentemente associados a defeito septal ventricular, ducto arterioso patente e persistência do tronco arterial.

HAP é uma complicação conhecida das doenças do tecido conjuntivo, especialmente da esclerose sistêmica, com uma prevalência de 12% (9). Também pode estar associada ao lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo e artrite reumatoide. Nesses pacientes, doença intersticial pulmonar e HAP correspondem hoje às principais causas de morte. HAP é uma complicação rara da infecção por HIV, com prevalência estimada de 0,5%, mas relativamente bem documentada (10, 11). O advento da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) não diminuiu a ocorrência de HAP. Diante do importante aumento da sobrevida desses pacientes, HAP e outras manifestações não infecciosas da infecção por HIV são, cada vez mais, responsáveis pela morbidade associada ao HIV e pelo mau prognóstico (12). Estudos hemodinâmicos estimaram uma prevalência de HAP de 2%-6% em pacientes com cirrose (13). O mecanismo dessa associação ainda é desconhecido, porém costuma estar relacionado à presença de hipertensão portal.

A esquistossomose também é relevante causa de HAP no Brasil, onde se estima que existam entre 8-10 milhões de indivíduos parasitados. A prevalência varia de 1%-11,7%, sendo maior em pacientes com a forma hepatoesplênica e em regiões endêmicas (14-16).

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

Classificação Clínica da Hipertensão Pulmonar (Nice, 2013) Simonneau, 2013.

Grupo 1. Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP)
1.1 Idiopática (HAPI)
1.2 Hereditária
  1.2.1 BMPR2
  1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
  1.2.3 Desconhecida
1.3 Induzida por drogas e toxinas
1.4 Associada a:
  1.4.1 Doenças do tecido conjuntivo
  1.4.2 Infecção por HIV
  1.4.3 Hipertensão portal
  1.4.4 Doenças cardíacas congênitas (DCC)
  1.4.5 Esquistossomose

1' Doença veno-oclusiva pulmonar ou hemangiomatose capilar pulmonar
1''. Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HTPRN)

Grupo 2. Hipertensão Pulmonar por Doença Cardíaca Esquerda
2.1 Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo
2.2 Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo
2.3 Doença valvular
2.4 Obstrução congênita/adquirida da via de saída do ventrículo esquerdo e miocardiopatias congênitas

Grupo 3. Hipertensão Pulmonar a Doença Pulmonar ou Hipoxemia
3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica
3.2 Doença intersticial pulmonar
3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto obstrutivo e restritivo
3.4 Doença respiratória do sono
3.5 Hipoventilação alveolar
3.6 Exposição crônica a alta altitude
3.7 Anomalias do desenvolvimento

Grupo 4. Hipertensão Pulmonar por Doença Tromboembólica Crônica (HPTEC)

Grupo 5. Hipertensão Pulmonar por Mecanismo Multifatorial Desconhecido
5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, síndromes mieloproliferativas, esplenectomia.
5.2 Doenças sistêmicas, sarcoidose, histiocitose pulmonar de células de Langherans, linfangioleiomiomatose.
5.3 Doenças metabólicas: doença do armazenamento do glicogênio, doença de Gaucher, tireoidopatias.
5.4 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar.

A associação de fármacos e HAP foi inicialmente observada com anorexígenos, tais como aminorex, fenfluramina e dexfenfluramina. Estudos epidemiológicos também associaram HAP a óleo de colza, anfetaminas, triptofano e drogas ilícitas, como as metanfetaminas e cocaína (17, 18). A prevalência de HAP em pacientes com anemia falciforme é de 20%-40% (13-19). Doença tromboembólica, doença pulmonar restritiva e de câmara cardíaca esquerda são alguns dos fatores que contribuem para sua ocorrência. A mortalidade nesses pacientes é de aproximadamente 50% (13-19).

Independentemente da etiologia, HAP é uma doença grave e progressiva, que resulta em disfunção ventricular direita e comprometimento na tolerância à atividade física, podendo levar à insuficiência cardíaca direita e morte. A história natural da HAPI não tratada foi bem caracterizada pelo *National Institute of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension* dos Estados Unidos da América, na época em que o tratamento consistia no uso de diuréticos e na suplementação com oxigênio. O tempo médio de sobrevida dos pacientes naquele registro foi de 2,8 anos a partir do diagnóstico (20).

A taxa de mortalidade atual de pacientes tratados é de aproximadamente 15% em 1 ano, de 33% em 3 anos e de 42% em 5 anos, com sobrevida média de 3,6 anos (21). As diferenças de sobrevida entre classes funcionais (6 anos para classe funcional II da Organização Mundial da Saúde (OMS) e 6 meses para classe funcional IV da OMS) evidenciam a estreita relação entre os sintomas e o prognóstico (22). Os principais marcadores utilizados para avaliação do prognóstico dos pacientes com HAP são classe funcional da *New York Heart Association* (NYHA)/OMS, avaliação da capacidade de exercício, variáveis ecocardiográficas e medidas hemodinâmicas ao cateterismo cardíaco direito.

Neste Protocolo, o tratamento da HAP (Grupo 1, da Classificação de Nice, 2013) inclui medidas/cuidados não medicamentosos, tratamento específico (bloqueadores do canal de cálcio, sildenafila, iloprosta, ambrisentana e bosentana) e tratamento adjuvante. Ressalta-se que, devido a particularidades fisiopatológicas e clínicas, a doença veno-oclusiva pulmonar e a HAP persistente do recém-nascido devem ser tratadas conforme condutas específicas.

A tadalafila é um fármaco inibidor reversível e seletivo do monofosfato de guanosina cíclica (GMPc) - fosfodiesterase específica tipo 5 (PDE5). A comparação entre tadalafila e sildenafila não foi avaliada por meio de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado. A falta de evidência de superioridade da primeira em relação à segunda no tratamento da HAP, somada à similaridade dos resultados clínicos obtidos com o uso desses fármacos, serviram de base para que o Ministério da Saúde não incluísse tadalafila no Sistema Único de Saúde nem nesse Protocolo.

2.2 Epidemiologia

Ainda não existem dados nacionais sobre a prevalência da HAP. Encontra-se em andamento o Registro Nacional de Hipertensão Pulmonar, elaborado pelo Comitê Brasileiro de Hipertensão Pulmonar, formado pelas sociedades brasileiras de Cardiologia, Pneumologia e Tisiologia e Reumatologia. Registros internacionais recentes na França e Escócia estimaram a prevalência anual de HAP Grupo 1 entre 15-26 casos por milhão de habitantes (4, 23). No registro francês, observou-se que 75% dos pacientes apresentavam classes funcionais III ou IV no momento do diagnóstico e 40% dos pacientes apresentavam HAPI ou familiar.

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- I27.0 Hipertensão arterial pulmonar primária (HAPI)
- I27.2 Outra hipertensão pulmonar secundária
- I27.8 Outras doenças pulmonares do coração especificadas (HAP associada a cardiopatias congênitas/ síndrome de Eisenmenger)

À exceção da HAPI e familiar, todas as demais enfermidades devem ser acompanhadas de CID secundário, que especifique a situação associada à HAP.

4 Diagnóstico

4.1 História clínica

Os sintomas iniciais da HAP (tais como dispneia, vertigem e fadiga) são frequentemente leves e comuns a várias outras condições (1). Habitualmente a doença não é reconhecida até que esteja relativamente avançada. A natureza inespecífica dos sintomas associados à HAP indica que o diagnóstico não pode ser feito apenas com base neles. Diante da possibilidade diagnóstica, devem ser avaliados sintomas que traduzam o grau da HAP dispneia, cansaço, fadiga, limitação para atividades diárias, dores precordial e torácica, tonturas, síncope, cianose e hemoptise-, assim como sintomas relacionados ao acometimento de outros órgãos e sistemas, na dependência da doença de base - manifestações articulares nas doenças do tecido conectivo. Devem ser sistematicamente avaliados e classificados os sintomas que traduzem o grau da HAP de acordo com a classificação da NYHA/OMS (1):

Classificação Funcional da HAP:

CLASSE I - Pacientes com HAP, mas sem limitação das atividades físicas. Atividades físicas habituais não causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE II - Pacientes com HAP que resulta em discreta limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE III - Pacientes com HAP que resulta em relevante limitação das atividades físicas. Esses pacientes estão confortáveis ao repouso, mas esforços menores do que os despendidos nas atividades físicas habituais causam dispneia ou fadiga excessiva, dor torácica ou pré-síncope.

CLASSE IV - Pacientes com HAP que resulta em incapacidade para realizar qualquer atividade física, sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência ventricular direita. Dispneia ou fadiga podem estar presentes ao repouso, e o desconforto aumenta com qualquer esforço feito.

4.2 Exame físico

Os achados do exame clínico são bastante variáveis de acordo com o estágio da doença. Devem ser avaliados sinais de sobrecarga às cavidades direitas do coração, como hiperfonese de segunda bulha cardíaca, turgência jugular, hepatomegalia, ascite e edema. Alguns achados ao exame físico podem contribuir para a identificação de possível causa associada à HAP, como alterações cutâneas, telangiectasias e esclerodactilia, o que determina à investigação de doenças do tecido conjuntivo.

4.3 Exames complementares

Para confirmação diagnóstica da HAP, é necessária a realização de cateterismo cardíaco direito com medidas de pressão de artérias pulmonar sistólica, diastólica e média, de pressão capilar pulmonar e de resistência vascular pulmonar (1). A investigação complementar que se segue visa avaliar as causas da HAP, identificando as tratáveis (Grupo 1). Na investigação da HAP, para confirmação diagnóstica e identificação de possíveis causas associadas, devem ser realizados os seguintes exames (24):

- ecocardiografia transtorácica;
- neletrocardiografia;
- radiografia de tórax;
- espirometria com prova broncodilatadora;
- polissonografia ou oximetria noturna (reservada aos pacientes com sintomatologia da síndrome da apneia e hipoapneia obstrutiva do sono (SAHOS);
- cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar;
- ultrassonografia abdominal;
- exames laboratoriais: aminotransferases/transaminases (alanino-aminotransferase – ALT e aspartato-aminotransferase – AST), hemograma, gasometria arterial, exame parasitológico de fezes e pesquisa de anticorpo antinuclear, anticorpos anti-DNA, fator reumatoide, anticorpo anti-HIV, HbsAg, anticorpo anti-HBC (IgG), anticorpo anti-HCV;
- cateterismo cardíaco direito; e
- teste agudo de reatividade vascular (apenas em pacientes com HAPI).

Ecocardiografia e eletrocardiografia permitem avaliar a presença de doença cardíaca esquerda, doença valvular ou doença pericárdica. A HAP nessas doenças (Grupo 2) deve-se a um processo passivo de aumento de pressões nas câmaras esquerdas e posterior envolvimento arterial pulmonar. Esses exames também permitem a confirmação de *shunt* cardíaco e de cardiopatia congênita (Grupo 1.4.4). Ressalta-se que o diagnóstico HAP associada à doença cardíaca congênita dispensa a realização de teste de reatividade vascular (teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador).

A exclusão de HAP associada à doença pulmonar ou hipoxemia (Grupo 3) implica a realização de radiografia de tórax (ausência de sinais de doença pulmonar clinicamente significativa), espirometria (ausência de sinais de doença pulmonar obstrutiva ou restritiva) e polissonografia (exclusão de SAHOS em pacientes sintomáticos).

Cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar é o exame de escolha para o diagnóstico de HPTEC (Grupo 4), devido a sua elevada sensibilidade e especificidade. Angiotomografia de tórax deve ser reservada para a avaliação de possibilidade cirúrgica dos pacientes com HPTEC.

Teste agudo de reatividade vascular para a identificação de respondedores aos bloqueadores de canais de cálcio só é recomendado para pacientes com HAPI. Para as outras formas de HAP, esse teste não está recomendado.

Os exames laboratoriais são importantes na confirmação diagnóstica de doenças relacionadas com HAP: anticorpo antinuclear, anticorpos anti-DNA, fator reumatoide na avaliação de HAP associada a doenças do tecido conjuntivo (Grupo 1.4.1); anticorpo anti-HIV na avaliação da infecção pelo HIV (Grupo 1.4.2), ALT, AST, HbsAg, anticorpo anti-HBC e anticorpo anti-HCV. Ultrassonografia abdominal é utilizada para avaliação da hipertensão portal (Grupo 1.4.3); exame parasitológico de fezes, na avaliação da esquistossomose (Grupo 1.4.5).

4.4 Determinação da gravidade

Além da classe funcional da NYHA/OMS, a determinação da gravidade da HAP é feita de acordo os seguintes exames:

- teste de caminhada de 6 minutos: pior prognóstico quando a distância percorrida for menor ou igual a 250 m pré-tratamento ou inferior a 380 m após 3 meses de tratamento (25);
- cateterismo cardíaco: pior prognóstico se a pressão do átrio direito (PAD) estiver acima de 12 mmHg e o IC abaixo de 2 L/min/m^2 (20, 26);
- ecocardiografia: pior prognóstico se a área do átrio direito (AD) estiver acima de 27 cm^2, se o índice de excentricidade do ventrículo esquerdo estiver acima de 1,2, se o Índice Tei for superior a 0,83 e se houver derrame pericárdico (24). A pressão sistólica da artéria pulmonar não é considerada fator preditivo independente do prognóstico.

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com HAP cujas avaliações clínica e laboratorial complementares confirmem o diagnóstico de HAP (Grupo 1). É indispensável a apresentação dos resultados dos seguintes exames, que devem ser realizados de acordo com o diagnóstico da doença de base:

- cateterismo cardíaco direito com pressão arterial pulmonar média igual ou acima de 25 mmHg em repouso e pressão de oclusão da artéria pulmonar ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo abaixo ou igual a 15 mmHg; não será aceito resultado de ecocardiografia para fins de comprovação de HAP;
- exames complementares que comprovem o diagnóstico de HAP (Grupo 1);
- exames que comprovem classes funcionais II, III ou IV; e
- resultado no teste de caminhada de 6 minutos inferior a 500 m.

O tratamento com sildenafila ou com iloprosta requer, adicionalmente, para pacientes com HAPI, teste de reatividade vascular negativo ou, no caso de teste de reatividade vascular positivo, comprovação de falha terapêutica com uso de bloqueadores de canal de cálcio por pelo menos 3 meses.

O tratamento com ambrisentana ou bosentana requer, adicionalmente, a ocorrência, mediante critérios objetivos, de falha terapêutica ao uso de sildenafila ou iloprosta, ou de eventos adversos que inviabilizem a continuidade do uso de sildenafila ou iloprosta.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento:

- pacientes com avaliação diagnóstica incompleta, impossibilitando categorizá-los como portadores de HAP Grupo 1;
- pacientes com doença veno-oclusiva pulmonar;
- pacientes com HTPRN;
- pacientes com HAP em decorrência de outras condições conforme o V Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar de Nice:
  - Grupo 2: HAP por Doença Cardíaca Esquerda;
  - Grupo 3: HAP por Doença Pulmonar e/ou Hipoxemia;
  - Grupo 4: HAP por Doença Tromboembólica crônica
  - Grupo 5: HAP por Mecanismo Multifatorial Desconhecido.
  - pacientes com hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento constante deste Protocolo.
  - pacientes que fazem uso de iloprosta com pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg.

7 Centro de referência (CR)

Tendo em vista a complexidade do diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes com HAP, os gestores estaduais e municipais do SUS deverão propiciar-lhes o atendimento em serviço especializado ou centros de referência, onde já existam responsáveis pela avaliação dos casos suspeitos de HAP bem como pela prescrição e acompanhamento terapêuticos. Ressalta-se a importância de que os serviços especializados e os centros de referência tenham ampla experiência no atendimento de pacientes com HAP (refletido por número

mínimo de pacientes em acompanhamento), que disponham de equipe multiprofissional (pneumologista, cardiologista e reumatologista), que tenham acesso a serviços especializados como: unidade de terapia intensiva, atendimento de emergência, serviço de hemodinâmica com experiência em cateterismo direito e teste de reatividade pulmonar e serviços para realização de exames complementares específicos requeridos pelo Protocolo.

8 Tratamento

A conduta terapêutica da HAP divide-se em tratamento não medicamentoso, medicamentoso adjuvante dos fenômenos associados (trombose *in situ*, hipoxemia, insuficiência cardíaca direita) e tratamento específico.

8.1 Terapia não medicamentosa

A restrição de sódio na dieta (menos de 2,4 g/dia) é aconselhada, em especial para os pacientes com disfunção ventricular direita.

A gestação deve ser evitada em pacientes com HAP devido à elevada taxa de mortalidade materna, variável de 30%-50% (27). A mortalidade está associada a variações hemodinâmicas decorrentes da gestação, trabalho de parto e período pós-parto. É importante discutir a utilização de um método anticoncepcional efetivo para mulheres em idade fértil, porém ainda não está claro qual o método ideal para essa população. Sabe-se que o uso de contraceptivos com estrogênio pode aumentar o risco de fenômenos tromboembólicos e que a esterilização cirúrgica está associada a elevado risco operatório. Recomenda-se, assim, principalmente, o uso de anticoncepcionais à base de progestágenos (1).

O efeito do exercício físico foi avaliado em um estudo randomizado com 30 portadores de HAP, clinicamente estáveis, em tratamento regular, a maioria apresentando classe funcional III ou IV (80%) (28). Após 3 semanas de treinamento hospitalar supervisionado e mais 12 semanas de treinamento domiciliar, foi observada melhora no teste de caminhada de 6 minutos, na qualidade de vida, na classe funcional e no consumo de oxigênio. Idealmente, a realização de exercícios deve ser supervisionada (serviços de reabilitação pulmonar) devido ao risco de complicações como síncope ou arritmias com atividades físicas vigorosas.

Oxigenoterapia em pacientes com HAPI mostrou benefício apenas entre aqueles com hipoxemia em repouso ou durante exercício. A hipoxemia presente em pacientes com HAP pode decorrer da diminuição do débito cardíaco, do desequilíbrio entre ventilação/perfusão e do *shunt*. As indicações para o uso da oxigenoterapia contínua são: a) PaO_2 menor ou igual a 55 mmHg ou SaO_2 menor ou igual a 88% em repouso; b) PaO_2 entre 56 e 59 mmHg ou SaO_2 de 89% em repouso associado a *cor pulmonale* ou hematócrito igual ou acima de 56%; c) PaO_2 menor ou igual a 55 mmHg ou SaO_2 menor ou igual a 88% documentada durante o exercício.

8.2 Terapia medicamentosa

A partir da década de 1990, novos fármacos passaram a ser desenvolvidos, aumentando o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da HAP.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Estudos não controlados demonstraram que cerca de 10% dos pacientes com HAP apresentaram aumento da sobrevida com o uso prolongado de bloqueadores dos canais de cálcio (29). A identificação dos pacientes que podem se beneficiar do uso crônico desses fármacos é feita pelo teste hemodinâmico invasivo de resposta aguda a vasodilatador (adenosina, prostaciclina intravenosa ou óxido nítrico inalatório).

São candidatos ao uso de bloqueadores dos canais de cálcio pacientes com HAPI que apresentem teste de reatividade vascular positivo. A resposta positiva ao teste de vasodilatação é caracterizada por uma redução na pressão média da artéria pulmonar de pelo menos 10 mmHg, atingindo-se um valor absoluto inferior a 40 mmHg. O débito cardíaco deve permanecer inalterado ou aumentar (30-32).

Os indivíduos que respondem agudamente, estimados em cerca de 10%-15%, possuem maior probabilidade de apresentar resposta favorável ao uso crônico dos bloqueadores dos canais

de cálcio em altas doses (33). Esses pacientes são os únicos que devem ser tratados seguramente dessa forma. No tratamento da HAP, indica-se nifedipino ou anlodipino. Verapamil deve ser evitado por seu efeito inotrópico negativo.

O nifedipino é contraindicado em casos de infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, angina instável ou pós-infarto, hipersensibilidade ao fármaco, gravidez, lactação e hipotensão; anlodipino, em casos de insuficiência cardíaca descompensada, angina instável, estenose aórtica grave e gravidez.

Sildenafila

A sildenafila é um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase-5. As fosfodiesterases são enzimas que inativam o monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), que serve de segundo mensageiro do óxido nítrico. Os inibidores seletivos da fosfodiesterase-5 aumentam os níveis de cGMP, promovendo a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico. Seu mecanismo de ação baseia-se no prolongamento da ação do óxido nítrico, aumentando o relaxamento do músculo liso e a vasodilatação.

Foram localizados 10 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que analisaram a eficácia de sildenafila em relação ao placebo ou bosentana em HAP (34-42), 1 seguimento em longo prazo (43), 2 metanálises (44, 45) e 1 revisão sistemática com dados de custo-efetividade (44).

O SUPER-1 foi o primeiro grande estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou sildenafila em 278 pacientes com HAP primária, associada a colagenose ou secundária a *shunt* sistêmico-pulmonar corrigido cirurgicamente, em classes funcionais II-IV (34). Foram utilizadas doses de 60 mg/dia, 120 mg/dia, 240 mg/dia, e os pacientes foram seguidos por 12 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada de 6 minutos), com uma diferença média a favor do grupo sildenafila de +45 m com 60 mg/dia, de +46 m com 120 mg/dia e de +50 m com 240 mg/dia ($p < 0,0001$). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo sildenafila na pressão arterial pulmonar (-2,1 mmHg com 60 mg/dia, -2,6 mmHg com 120 mg/dia e -4,7 mmHg com 240 mg/dia; $p < 0,05$), na resistência vascular pulmonar (-22 dyn.s.cm-5 com 60 mg/dia, -143 dyn.s.cm-5 com 120 mg/dia e -261 dyn.s.cm-5 com 240 mg/dia; $p < 0,01$) e no índice cardíaco. A diferença média na mudança de categoria funcional foi de 7% com placebo, de 28% com 60 mg/dia, de 26% com 120 mg/dia e de 42% com 240 mg/dia ($p < 0,01$).

Uma análise secundária do SUPER-1, publicada em 2008, demonstrou melhora da qualidade de vida avaliada pela aplicação de questionários validados para esse desfecho (35).

Uma publicação posterior avaliou o seguimento por 3 anos de 259 dos 277 pacientes incluídos no SUPER-1 (43). A maioria dos 183 pacientes que completaram 3 anos de estudo (71%) mantiveram sildenafila em monoterapia, com doses de 60mg/dia a 240mg/dia. Dos 183 pacientes que completaram o estudo, a distância percorrida no teste de caminhada em relação aos níveis pós-término do SUPER-1 aumentou em 127 pacientes e diminuiu em 49, e em 7 os dados não estavam disponíveis. A classe funcional melhorou em 81 pacientes, manteve-se igual em 86 e piorou em 15, e os dados de 1 paciente não estavam disponíveis. Ao final de 3 anos, havia 187 pacientes vivos, 53 mortos e 37 com perda de seguimento. Nenhum óbito foi considerado relacionado ao tratamento. A sobrevida por análise de Kaplan-Meier, baseada nos 277 pacientes incluídos no SUPER-1, foi de 94% em 1 ano, de 88% em 2 anos e de 79% em 3 anos. A taxa de sobrevida, considerando que todas as perdas de seguimento foram óbitos, foi de 68%. Aqueles pacientes com distância percorrida inferior a 325 m no início do tratamento tiveram uma menor sobrevida (HR 0,241; IC95% 0,117-0,498).

Estudos menores, porém randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, com sildenafila no tratamento de HAP Grupo 1 (idiopática, associada a colagenose, cardiopatia congênita), encontraram um perfil de reposta muito semelhante. Foi observada melhora na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (36, 37), no tempo de exercício (38), na pressão de artéria pulmonar (36, 37), na qualidade de vida (38) e na classe funcional (37).

A comparação entre sildenafila e bosentana foi avaliada em 1 único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (39). Foi estudado o uso de bosentana (250 mg/dia) e sildenafila (100 mg/dia) por 16 semanas em 26 pacientes com HAP primária ou secundária a colagenose, em classe funcional III. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa por intenção de tratar em nenhum dos desfechos de eficácia entre os fármacos. Isoladamente ambas melhoraram a capacidade de exercício.

Também não há benefício demonstrado no uso de sildenafila em pacientes com HAP secundária a doença pulmonar obstrutiva crônica. O único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

foi publicado em 2012 e avaliou o efeito do uso de sildenafila por 4 semanas de forma cruzada, com 1 semana de *washout* (40). Não houve melhora do teste de caminhada de 6 minutos com o uso da sildenafila, e ocorreu uma significativa piora no gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, nos sintomas e na qualidade de vida.

Tampouco existe evidência científica que justifique o uso de sildenafila na insuficiência cardíaca diastólica. Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 216 pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, não houve melhora significativa da capacidade de exercício ou sintomas nos pacientes tratados com sildenafila ou placebo por 24 semanas (41).

O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício do uso de sildenafila no tratamento de HAP tromboembólica. O único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo não demonstrou efeito do fármaco no teste de caminhada de 6 minutos, no escore de dispneia de Borg, na pressão de artéria pulmonar ou na qualidade de vida (42). A melhora observada na classe funcional a favor do grupo sildenafila tem a limitação de não ter sido ajustada para diferenças basais encontradas entre os grupos.

A revisão sistemática da Cochrane realizada por Kanthapillai em 2004 sobre sildenafila teve a última atualização em outubro de 2005, antes da publicação do estudo SUPER-1 (44). Foram incluídos 4 trabalhos, totalizando 77 pacientes com HAP primária ou secundária. Foi observada significativa melhora na capacidade de exercício, na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, na redução da pressão de artéria pulmonar, na melhora na qualidade de vida e no escore de dispneia de Borg. Outra metanálise incluiu 5 estudos randomizados, totalizando 190 pacientes (45). Sildenafila, em comparação com placebo, melhorou a distância percorrida no teste de caminhada, reduziu a pressão de artéria pulmonar e a resistência vascular pulmonar e melhorou o escore de dispneia e a classe funcional. Em comparação com bosentana, sildenafila não levou a diferenças significativas nos desfechos avaliados.

Em 2009, foi publicada uma revisão sistemática com análise de custo-efetividade no sistema de saúde do Reino Unido (46), a qual incluiu 20 estudos clínicos randomizados de diferentes fármacos para o tratamento da HAP, sendo que 5 tinham sildenafila em um dos grupos de comparação. Todos os tratamentos, quando comparados com o uso de tratamento de suporte, demonstraram benefício em desfechos clínicos e hemodinâmicos. Além disso, a comparação entre os diferentes tratamentos ativos ou uso de tratamento combinado não pode ser recomendada pela falta de evidências conclusivas. Em relação à análise de custo-efetividade, sildenafila foi o tratamento mais custo-efetivo.

Sildenafila demonstrou potencializar os efeitos hipotensores dos nitratos e alfabloqueadores, portanto a coadministração com esses fármacos está contraindicada.

A segurança da sildenafila não foi estudada em pacientes com hipotensão, história recente de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio e distúrbios da retina degenerativos hereditários, como retinite pigmentosa. O uso de sildenafila nesses pacientes não é recomendado.

Iloprosta

A iloprosta é um análogo sintético das prostaglandinas, substâncias produzidas pelo endotélio vascular com propriedades vasodilatadoras, antiagregantes plaquetárias e citoprotetoras. Seus efeitos farmacológicos são dilatação das arteríolas e vênulas, aumento da densidade capilar e redução da permeabilidade vascular aumentada devido a mediadores como serotonina ou histamina, inibição da agregação e adesão plaquetária, estimulação do potencial fibrinolítico endógeno e efeitos anti-inflamatórios, tais como inibição da adesão de leucócitos após lesão endotelial e do acúmulo de leucócitos em tecidos lesionados e diminuição da liberação do fator de necrose tumoral. (31, 46, 47).

Foram localizados 1 ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que analisou a eficácia de iloprosta isolada em relação a placebo no tratamento da HAP (47), 1 metanálise da Cochrane (48) e 1 revisão sistemática com análise de custo-efetividade, já citada anteriormente (46).

O único grande estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou iloprosta inalatória foi publicado por Olschewskie e colaboradores em 2002 (47). Foram incluídos 203 pacientes com HAPI e HAP secundária a esclerodermia, uso de anorexígeno e tromboembolia pulmonar crônica, em classes funcionais III e IV. Os pacientes foram tratados durante 12 semanas com iloprosta após

titulação inicial ou placebo. Houve diferença no desfecho primário (desfecho combinado de aumento em 10% na distância caminhada em 6 minutos associado à melhora de pelo menos uma classe funcional, sem deterioração clínica), com uma razão de chances de 3,97 (IC95% 1,47-10,75; p = 0,007) favorável a iloprosta. A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo iloprosta na variação da resistência vascular pulmonar (-335 dyn.s.cm-5 p < 0,001), na pressão arterial pulmonar (-4,4 mmHg; p = 0,015) e no débito cardíaco (+0,74 l.min -1; p < 0,001). Ocorreram 1 óbito no grupo iloprosta e 4 no grupo placebo (p = 0,37). Nenhum paciente foi transplantado no período. Mais pacientes do grupo placebo apresentaram o desfecho combinado de piora clínica e morte em relação a iloprosta (11,8% *versus* 4,9%; p = 0,09). Outros desfechos secundários foram mudança na classe funcional (p = 0,03), na qualidade de vida (p = 0,026) e no índice de dispneia de Mahler (p = 0,015).

Uma revisão sistemática da Cochrane foi realizada por Paramothayan sobre as prostaciclinas no tratamento de HAP (48). Essa metanálise foi inicialmente publicada em 2002; atualizada em 2005, considerou o uso de prostaciclina (intravenosa, oral ou inalatória). O único estudo incluído com prostaciclina inalatória foi o de Olschewski e colaboradores, cujos resultados foram citados anteriormente (47).

Na revisão sistemática que avaliou diversos tratamentos para HAP, foram incluídos 2 ensaios clínicos randomizados com iloprosta (46). A conclusão dessa revisão é que o tratamento com esse fármaco é efetivo em desfechos clínicos e laboratoriais, quando comparado com tratamento de suporte, além de parecer ser custo-efetivo no sistema de saúde do Reino Unido.

Foram localizados 3 ensaios clínicos randomizados que analisaram a eficácia de iloprosta em associação com sildenafila ou bosentana no tratamento da HAP.

O uso combinado de iloprosta e sildenafila foi avaliado em um único estudo randomizado, controlado e aberto, publicado em 2002 por Ghofrani e colaboradores (49). O estudo avaliou a eficácia e a segurança de sildenafila isolada ou combinada com iloprosta inalatória no tratamento de HAP. Trinta pacientes com HAP grave em classes funcionais III e IV foram incluídos. Os pacientes foram randomizados para os seguintes grupos: sildenafila 12,5 mg, sildenafila 50 mg, sildenafila 12,5 mg + iloprosta 2,8 mcg ou sildenafila 50 mg + iloprosta 2,8 mcg. Foram avaliadas as medidas de pressão de artéria pulmonar e oxigenação através de um cateter de Swan-Ganz nos intervalos de 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após o uso dos fármacos. A combinação de sildenafila 50 mg + iloprosta 2,8 mcg foi a mais efetiva em reduzir a resistência pulmonar e aumentar o débito cardíaco. A potência vasodilatadora dessa combinação foi -44,2% (IC 95% -49,5% a -38,8%), comparada com sildenafila 12,5 mg (-14,7%, IC 95% -6,6% a -22,7%) e sildenafila 50 mg (-24,3%, IC 95% -16,7% a -31,8%). O estudo, com pequeno tamanho amostral, demonstrou apenas o efeito sinérgico na associação dos fármacos sobre parâmetros da circulação pulmonar, sem comprovar benefício e segurança em longo prazo do seu uso associado.

Dois estudos publicados em 2006 avaliaram o uso combinado de iloprosta e bosentana (50, 51). O primeiro, randomizado, controlado e aberto avaliou a adição de iloprosta (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia) (50). Foram incluídos 30 pacientes com HAPI em classe funcional III. Ao final de 12 semanas, não houve diferença nos desfechos primários ou secundários (distância caminhada em 6 minutos, classe funcional, pico de consumo de oxigênio e pico de pressão sistólica ao exercício, eficácia ventilatória, qualidade de vida e piora clínica). O segundo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 12 semanas de duração, também avaliou a adição de iloprosta (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia (51). Foram incluídos 67 pacientes com HAP Grupo 1 (idiopática ou não), em classes funcionais II a IV. A diferença na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, ajustada para placebo, foi de +26 m com a associação (p = 0,051). O uso de bosentana + iloprosta se associou a melhora na classe funcional e aumento do tempo até piora clínica, em relação à monoterapia com bosentana (34% *versus* 6%; p = 0,002 e 0% *versus* 5%; p = 0,022). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo da bosentana + iloprosta na pressão arterial pulmonar (-4 mmHg; p = 0,001) e na resistência vascular pulmonar (-83 dyn.s.cm-5; p = 0,007). A análise *post hoc* do desfecho combinado (aumento em 10% na distância caminhada em 6 minutos associado a melhora de pelo menos uma classe funcional, sem deterioração clínica) foi favorável à associação (25% *versus* 0%; p = 0,002).

O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício inequívoco do uso da associação de iloprosta com sildenafila ou bosentana no tratamento de HAP.

O uso de iloprosta está contraindicado nas seguintes situações: gravidez, lactação, úlcera péptica ativa,

trauma, hemorragia intracraniana, doença coronariana grave ou angina instável, infarto do miocárdio ocorrido nos últimos 6 meses, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias graves, acidente vascular cerebral ocorrido nos últimos 3 meses, HAP devido a doença veno-oclusiva e defeitos valvulares congênitos ou adquiridos, com alterações clinicamente relevantes da função do miocárdio não relacionadas à HAP.

Ambrisentana

A ambrisentana é um antagonista do receptor de endotelina seletivo para o receptor de endotelina tipo A (ETA), da classe do ácido propanoico e ativo por via oral. Esse fármaco bloqueia o subtipo de receptor ETA localizado, predominantemente, nas células musculares lisas vasculares e nos miócitos cardíacos, prevenindo a ativação mediada por endotelina de sistemas mensageiros secundários que resultam em vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas.

Foram localizados 2 ensaios clínicos idênticos randomizados, duplo-cegos e 1 controlado por placebo, que analisaram a eficácia de ambrisentana em relação a placebo (52) e 1 estudo de seguimento a longo prazo (53).

O AIRES-1 e o AIRES-2 foram ensaios clínicos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que avaliaram o uso de ambrisentana em 393 pacientes com HAPI ou associada a colagenose, HIV ou uso de anorexígenos, a maioria em classes funcionais II e III (52). Esses estudos tiveram desenhos idênticos, com exceção das doses de ambrisentana (AIRES-1 5 mg e 10 mg e AIRES-2 2,5 mg e 5 mg/dia). Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada de 6 minutos) com relação à dose-resposta observada após 12 semanas de tratamento, com uma diferença média a favor do grupo ambrisentana no AIRES-1 de +59,4 m com 5 mg ($p < 0,001$), de +32,3 m com 2,5 mg ($p = 0,022$), e no AIRES-2 de +51,4 m com 10 mg ($p < 0,001$) e de +30,6 m com 5 mg ($p = 0,008$). Foi observado um retardo no tempo até o agravamento clínico de HAP com o uso de ambrisentana ($p < 0,001$), com razão de risco de 0,29 (IC 95% 0,14-0,59). O uso do fármaco também levou a melhora geral na classe funcional na semana 12 em comparação ao grupo placebo ($p = 0,009$), e houve uma redução de 5 vezes no percentual de indivíduos do grupo ambrisentana que apresentaram deterioração de pelo menos uma classe funcional em comparação ao grupo placebo. Houve melhora no índice de dispneia de Borg na semana 12 em relação ao placebo, tanto na análise do grupo combinado de ambrisentana de ambos os estudos como em cada grupo de dose. Os maiores efeitos foram observados no grupo de 10 mg do AIRES-1 (-0,9 IC 95%, -1,6 a -0,2; $p = 0,002$).

Uma publicação posterior avaliou o seguimento por 2 anos dos 383 pacientes incluídos em ambos os ensaios clínicos (53). Ao final do primeiro ano, a sobrevida foi de 94%, e 91% dos pacientes persistiam em monoterapia com ambrisentana. Na avaliação de 2 anos, a sobrevida foi de 88%, e 82% dos pacientes persistiam em monoterapia com ambrisentana. Em 1 ano, os percentuais de pacientes que permaneciam em dose de randomização foram de 89%, de 87% e de 97% para os grupos de 2,5 mg, 5 mg e 10 mg respectivamente. Em 2 anos, os percentuais foram de 71%, de 72% e de 97% respectivamente. As melhoras observadas no teste de caminhada, na classe funcional e no índice de dispneia se mantiveram no tratamento de longo prazo. O risco anual de alterações de aminotransferases 3 vezes acima do limite superior da normalidade foi de aproximadamente 2% ao ano, mas apenas 2 dos 12 pacientes necessitaram interromper o tratamento.

O uso de ambrisentana não foi avaliado na HAP tromboembólica, na HAP secundária à doença pulmonar obstrutiva crônica e na doença cardíaca esquerda. Esse fármaco está contraindicado para pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) com ou sem HAP secundária. Um estudo de ambrisentana na FPI, em que 11% dos pacientes apresentavam HAP secundária, foi encerrado precocemente por aumento das taxas de hospitalização por causas respiratórias, mortes e redução na função respiratória no grupo ambrisentana *versus* grupo placebo (54).

Bosentana

A bosentana é um antagonista duplo dos receptores A e B da endotelina. A endotelina 1 (ET-1) é um potente vasoconstritor que induz proliferação das células endoteliais e musculares lisas da parede vascular pulmonar. São conhecidos dois tipos de receptores da ET-1: os receptores A (ETA), principais

responsáveis pela vasoconstrição, e os receptores B (ETB), que promovem a remoção da ET-1 da circulação e podem favorecer a vasodilatação. HAP está associada a níveis elevados de ET-1 e, quanto mais elevados esses níveis, maior é a gravidade da doença e menor a sobrevida dos pacientes (55). A endotelina também apresenta efeito mitógeno e fibrogênico. Bosentana atua como vasodilatador e também pode inibir a ativação e proliferação de células musculares lisas, reduzindo o remodelamento vascular (56, 57).

Foram localizados 6 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos e controlados por placebo que analisaram a eficácia de bosentana em relação do placebo ou sildenafila em HAP (39, 58-62), e 1 metanálise da Cochrane (63).

O primeiro, um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi publicado por Channick e colaboradores em 2001 (58). Foram incluídos 32 pacientes com HAPI e HAP secundária à esclerodermia (Grupo 1), em classe funcional III, tratados durante 12 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada de 6 minutos), com uma diferença média de +76 m a favor do grupo bosentana ($p = 0,021$). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo bosentana na variação da resistência vascular pulmonar (-415 dyn.s.cm elevado a -5; $p \leq 0,001$), na pressão arterial pulmonar (-6,7 mmHg; $p = 0,013$) e no índice cardíaco (+1,0 l.min elevado a -1.m^2 elevado a -2; $p < 0,001$). Outros desfechos secundários foram: mudança de categoria funcional ($p = 0,019$) e tempo até a piora clínica ($p = 0,033$).

No ano seguinte, foi publicado um estudo mais robusto, envolvendo 213 pacientes, com delineamento e perfil de população semelhantes ao anterior (59). Dessa vez, foram utilizadas doses de 250 mg/dia e 500 mg/dia de bosentana, e os pacientes foram seguidos por 16 semanas. Houve diferença no desfecho primário (teste de caminhada de 6 minutos), com uma diferença média de +44 m a favor do grupo bosentana ($p < 0,001$). O tempo até a piora clínica foi favorável a bosentana ($p < 0,05$). Não foi confirmada diferença significativa na melhora da classe funcional observada no primeiro estudo. Não foram encontradas diferenças nos desfechos de eficácia entre as doses de bosentana. Houve maior disfunção hepática (níveis séricos superiores a 8 vezes o valor normal de ALT e AST) com o uso de 500 mg/dia (7%) quando comparado com o de 250 mg/dia (3%).

Os estudos que se seguiram, avaliando pacientes com HAP Grupo 1 (primária, associada a colagenose, cardiopatia congênita, HIV, drogas e doença autoimune), mostraram um perfil de reposta muito semelhante. Foram encontradas diferenças médias de distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos de +53,1 m (60), de pressão de artéria pulmonar de -5,5 mmHg (60) e de -5,7 mmHg (61) e de resistência vascular pulmonar de -14,7% (60) e -22,6% (61). Outro desfecho favorável a bosentana foi o tempo até a piora clínica durante o estudo ($p = 0,011$) (61).

Revisão sistemática da Cochrane realizada por Liu em 2005 e atualizada em 2012, que avaliou o efeito dos antagonistas de receptores da endotelina, incluiu estudos com pacientes com HAPI associada à doença do tecido conjuntivo ou doença cardíaca congênita (63, 64). Os revisores realizaram análise isolada do efeito de bosentana em relação ao uso de antagonistas seletivos dos receptores da endotelina (sitaxsentana e ambrisentana). Bosentana pode melhorar a capacidade de exercício (efeito +34,8 m IC95% 19,3-50,4 no teste de caminhada), classe funcional (OR 1,9 IC95% 1,2-3,1), escore de dispneia de Borg (efeito -0,67, IC95% -1,24 a -0,11) e variáveis hemodinâmicas (efeito na pressão de artéria pulmonar de -5,8 mmHg IC95% -8,6 a -3,1, efeito no índice cardíaco de +0,52 l/min/m^2 IC95% 0,11-0,93). Os dados sobre mortalidade não mostraram benefício de bosentana nesse desfecho (OR 1,34 IC95% 0,29-4,55).

O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício do uso de bosentana no tratamento de HAP tromboembólica. O único ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo não demonstrou efeito de bosentana na capacidade de exercício, na melhora da classe funcional ou no tempo até piora clínica (62).

Tampouco há evidência de benefício do uso de bosentana em pacientes com HAP secundária à doença pulmonar crônica (64). Um pequeno estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo incluiu 30 pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica grave ou muito grave com HAP com exercício, os quais foram randomizados para receber bosentana ou placebo por 12 semanas. Não houve melhora no teste de caminhada (desfecho principal), na função pulmonar, na pressão arterial pulmonar, no consumo máximo de oxigênio ou no padrão de perfusão pulmonar regional. Houve piora dos parâmetros de oxigenação e da qualidade de vida.

O uso de bosentana no tratamento da HAP secundária à doença cardíaca esquerda também foi avaliado em 2 estudos randomizados com resultados negativos (65). No primeiro, que avaliou 94 pacientes com fração de ejeção abaixo de 35%, em classes funcionais IIIb e IV, o uso do fármaco não melhorou os parâmetros hemodinâmicos e aumentou o risco de eventos adversos. No outro, desenhado para incluir 370 pacientes com

fração de ejeção abaixo 35%, em classes funcionais III e IV, houve interrupção precoce por questões de segurança e ausência de benefício (66).

Dois estudos publicados em 2006 avaliaram o uso combinado de iloprosta e bosentana (50, 51). O primeiro, randomizado, aberto e controlado por placebo, avaliou a adição de iloprosta (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia) (50). Foram incluídos 30 pacientes com HAPI, em classe funcional III. Ao final de 12 semanas, não houve diferença nos desfechos primários ou secundários (distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, classe funcional, pico de consumo de oxigênio e pico de pressão sistólica no exercício, eficácia ventilatória, qualidade de vida e piora clínica). O segundo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 12 semanas de duração, também avaliou a adição de iloprosta (5 mcg, 6 vezes/dia) ou placebo em pacientes em uso de bosentana (125 mg, 2 vezes/dia) (51). Foram incluídos 67 portadores de HAP Grupo 1 (idiopática ou não), em classes funcionais II a IV. A diferença na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, ajustada para placebo, foi de +26m com a associação (p = 0,051). Associação de bosentana com iloprosta mostrou melhora na classe funcional e no aumento do tempo até piora clínica em relação à monoterapia com bosentana (34% *versus* 6%; p = 0,002 e 0% *versus* 5%; p = 0,022). A avaliação das variáveis hemodinâmicas demonstrou diferenças a favor do grupo associação bosentana com iloprosta na pressão arterial pulmonar (-4 mmHg; p = 0,001) e na resistência vascular pulmonar (-83 dyn.s.cm-5; p = 0,007). A análise *post hoc* do desfecho combinado (aumento em 10% na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos associado à melhora de pelo menos uma classe funcional sem deterioração clínica) foi favorável ao grupo associação (25% *versus* 0%, p = 0,002).

O nível de evidência atual ainda é insuficiente para demonstrar benefício inequívoco do uso da associação de bosentana com iloprosta no tratamento de HAP.

Em resumo, os medicamentos sildenafila, iloprosta, ambrisentana e bosentana, até o presente momento, não demonstraram alterar a sobrevida dos pacientes com HAP. A evidência aponta para benefícios em desfechos intermediários, sendo as melhoras clínica e funcional justificativas para seu uso.

8.3 Tratamento medicamentoso adjuvante

O uso de anticoagulante oral fundamenta-se no resultado de 3 estudos não controlados, que evidenciaram melhora na sobrevida dos pacientes em uso efetivo de anticoagulação (29, 67, 68). Deve-se também considerar que grande parte dos pacientes incluídos nos principais estudos publicados referentes aos novos tratamentos são usuários de anticoagulantes. O maior risco de trombose *in situ* em pacientes com HAP é atribuído à disfunção endotelial associada à diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar. Anticoagulação oral (cumarínico) está indicada para HAP com o objetivo de manter o tempo de protrombina (razão normalizada internacional - INR) entre 2 e 3.

O uso de diuréticos visa controlar a retenção hídrica secundária à disfunção ventricular direita grave. Deve-se evitar a diminuição rápida da volemia por risco de redução excessiva da pré-carga e aumento da viscosidade sanguínea.

O uso de digitálicos na HAPI ainda é controverso, embora algumas evidências o sustentem. Estudo de administração aguda em pacientes com HAP e disfunção ventricular direita demonstrou melhora do débito cardíaco (69), porém a efetividade em longo prazo ainda não foi avaliada.

Inexistem estudos específicos de imunização em pacientes com HAP. A recomendação de aplicação anual de vacina antigripal e a cada 5 anos de vacina antipneumocócica é extrapolada a partir do benefício conhecido em pacientes cardiopatas e pneumopatas crônicos (31).

8.4 Linhas de tratamento

Inexistem estudos de comparação direta entre os fármacos incluídos neste Protocolo. Portanto, as linhas de tratamento propostas foram baseadas em fatores como conhecimento sobre o fármaco, perfil de eventos adversos e custo.

Caso o paciente apresente efeitos adversos que limitem o uso de um dos fármacos ou não apresente resposta terapêutica adequada conforme protocolado, será adequada a utilização de uma classe terapêutica diferente.

O tratamento inicial com bloqueador do canal de cálcio será pré-requisito para a instituição de tratamento específico apenas para pacientes com HAPI com demonstração de teste de reatividade pulmonar positivo. Para os demais, uma vez cumpridos os critérios de inclusão deste Protocolo, sildenafila ou iloprosta podem ser prescritas como terapia inicial. Na falha de uma ou de outra, ou diante de efeitos adversos significativos, ambrisentana ou bosentana podem ser utilizadas.

A seguir, apresenta-se a ordem de escolha para o tratamento da HAP (Grupo 1):

- 1a opção: bloqueador do canal de cálcio (apenas se HAPI com teste de reatividade pulmonar positivo);
- 2a opção: iloprosta ou sildenafila;
- 3a opção: ambrisentana ou bosentana (se houver falha terapêutica ou efeitos adversos a sildenafila ou iloprosta).

8.5 Fármacos

- Nifedipino: cápsula ou comprimidos de 10 mg.
- Anlodipino: comprimidos de 5 mg e 10 mg.
- Sildenafila: comprimidos de 20 mg.
- Iloprosta: ampola com 1 ml (10 mcg/ml) de solução para nebulização.
- Ambrisentana: comprimidos de 5 mg e 10 mg.
- Bosentana: comprimidos de 62,5 mg e 125 mg.

8.6 Esquemas de administração

Bloqueadores dos canais de cálcio

O nifedipino pode ser iniciado com 30 mg/dia, devendo a dose ser aumentada progressivamente até a maior dose tolerada (de 30-240 mg/dia). A dose inicial de anlodipino é de 5 mg, podendo ser aumentada até 20 mg/dia. As doses devem ser ajustadas com elevações progressivas, conforme a tolerância do paciente, monitorando-se melhora clínica, pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, saturação de oxigênio e eventos adversos.

Sildenafila

A dose recomendada é de 60 mg/dia (em 3 administrações de 20 mg). Um grande número de estudos utilizou doses maiores, sendo a máxima, em alguns estudos clínicos, de 240 mg/dia (3 administrações de 80 mg) (34, 37, 38). Todos os esquemas demonstraram melhora da capacidade de exercício. As doses mais altas produziram maior impacto nos parâmetros hemodinâmicos, entretanto carecem de estudos de segurança de longo prazo. Existe embasamento científico para o uso de dose de sildenafila superior a 60 mg/dia, conforme a decisão da equipe assistente; entretanto, não é necessário que se chegue a 240 mg/dia para definição de falha terapêutica.

Em pacientes de 1-17 anos de idade com HAP (Grupo 1), a dose recomendada é de 10 mg, 3 vezes/dia, para os com menos de 20 kg; ou de 20 mg, 3 vezes/dia, para os com mais de 20 kg. Os estudos STARTS-1 e STARTS-2 avaliaram três doses de sildenafila *versus* placebo em crianças e adolescentes (1-17 anos, com peso maior ou igual a 8 kg) com HAPI, herdada ou secundária a doenças cardíacas e reumatológicas. Verificou-se que os pacientes que faziam uso de dose alta de sildenafila tiveram maior risco de morte do que os em uso de baixa dose. Doses médias e altas se associaram à melhora de parâmetros hemodinâmicos e de capacidade de exercício. Os resultados desses estudos levaram a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) a recomendar que doses superiores às acima citadas sejam evitadas. Da mesma forma, a agência norteamericana *Federal Drugs Administration* (FDA) recomendou evitar o uso crônico do fármaco em pacientes pediátricos, o que foi interpretado como uma contraindicação ao uso da sildenafila nessa faixa etária. Em 31/3/2014, a FDA esclareceu que o objetivo da recomendação não foi sugerir que a sildenafila não deva ser utilizada em menores, e, sim, alertar quanto a potenciais riscos, reforçando a importância do tratamento individualizado com acompanhamento clínico rigoroso pelas equipes assistentes.

Não é necessário ajuste de dose para idosos ou para pacientes com insuficiência renal. Inexistem estudos adequados e bem controlados do uso de sildenafila em mulheres grávidas.

Iloprosta

A dose inicial recomendada é de 2,5 mcg por nebulização, podendo ser aumentada para 5 mcg de acordo com a necessidade e a tolerabilidade individual. A dose máxima é de 45 mcg/dia. Em decorrência da meia-vida curta do fármaco, deve ser administrado em nebulizações de 6-9 vezes/dia; por sua baixa estabilidade, é necessário que seja utilizada uma nova ampola a cada dose.

A iloprosta na forma de solução para inalação por nebulização não deve entrar em contato com a pele e os olhos. Durante a sessão de nebulização, deve-se evitar a máscara facial, utilizando-se apenas um aplicador bucal. O fármaco deve ser usado com nebulizador ultrassônico comprovadamente eficaz para sua administração.

A eliminação de iloprosta é reduzida em pacientes com disfunção hepática. Inicialmente, deverão ser administradas doses de 2,5 mcg, com intervalos de pelo menos 3 horas (máximo 6 vezes/dia). Posteriormente, os intervalos poderão ser diminuídos com precaução, com base na tolerabilidade individual. Se for indicado aumento da dose, até um máximo de 5 mcg, inicialmente deve-se optar por intervalos de pelo menos 3 horas entre as doses, que serão diminuídos posteriormente de acordo com a tolerabilidade individual.

Não há necessidade de adaptar a dose para pacientes com depuração de creatinina acima de 30 ml/min. Para pacientes com depuração inferior a 30 ml/min, recomenda-se seguir a orientação para o tratamento da insuficiência hepática.

Ambrisentana

A dose inicial recomendada é de 5 mg/dia, podendo ser aumentada para 10 mg/dia, se 5 mg forem bem toleradosa. Porém, quando coadministrada com ciclosporina A, a dose de ambrisentana deve ser limitada a 5 mg, 1 vez/dia.

Não é necessário ajuste de dose para idosos. O mínimo metabolismo e a excreção renal do fármaco tornam improvável a necessidade de ajuste para insuficiência renal. Inexistem estudos adequados e bem controlados sobre o uso de ambrisentana em mulheres grávidas e crianças. Está contraindicada na gravidez, em mulheres em idade fértil que não estão utilizando método contraceptivo seguro, em lactantes, em indivíduos com menos de 18 anos, se as concentrações de aminotransferases (ALT ou AST) estiverem 3 vezes acima do limite superior da faixa normal, e em pacientes com insuficiência hepática grave.

Bosentana

A dose inicial recomendada é de 62,5 mg, 2 vezes/dia, durante 4 semanas, elevando-se posteriormente para 125 mg, 2 vezes/dia (dose de manutenção). A posologia para pacientes com peso corpóreo abaixo de 40 kg deve seguir a orientação pediátrica. Não é necessário ajuste de dose para idosos nem para pacientes com insuficiência renal, em hemodiálise ou com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A). Bosentana deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classe B ou C).

Em pacientes com 3-15 anos de idade, a dose é baseada no peso. Para peso corpóreo entre 10 e 20 kg, a dose inicial deve ser de 31,25 mg, 1 vez/dia, e a de manutenção, de 31,25 mg, 2 vezes/dia. Para peso corpóreo entre 21 e 40 kg, a dose inicial deve ser de 31,25 mg, 2 vezes/dia, e a de manutenção, de 62,5 mg, 2 vezes/dia. Para peso corpóreo acima de 40 kg, a dose inicial deve ser de 62,5 mg, 2 vezes/dia, e a de manutenção, de 125 mg, 2 vezes/dia.

8.7 Tempo de tratamento, critérios de resposta e de falha terapêutica

Os pacientes deverão ser avaliados quanto à resposta terapêutica em revisões periódicas em serviço especializado ou em centro de referência a cada 3 meses. Por ser uma doença crônica, a HAP exige tratamento contínuo, não havendo tempo máximo de uso dos medicamentos.

Atualmente a resposta terapêutica é classificada em 3 níveis (70):

- estável e satisfatório, caracterizado por ausência de sinais de insuficiência ventricular direita, classes funcionais I ou II, ausência de síncope, teste de caminhada de mais de 400-500 metros, consumo de oxigênio de pico (VO2 pico) acima de 15 ml/min/kg, peptídios

natriuréticos cerebrais (BNP/NT) ou pro-BNP normais ou quase normais, ausência de derrame pericárdico e excursão sistólica do plano anular da válvula tricúspide (TAPSE) acima de 2 cm ao ecocardiograma, cateterismo direito com pressão de átrio direito abaixo de 8 mmHg e índice cardíaco acima de 2,5 l/min/m^2;

- estável, mas não satisfatório, caracterizado por condições que não se deterioraram, mas ainda não atingiram o estágio estável e satisfatório, requerendo, assim, a reavaliação periódica dos pacientes;
- instável e deteriorando, caracterizado por presença de insuficiência ventricular direita, progressão de sinais e sintomas, piora na classe funcional, teste de caminhada de menos de 300-400 metros, VO2 pico abaixo de 12 ml/min/kg, aumento de peptídio natriurético cerebral (BNP/NT) ou pró-BNP, presença de derrame pericárdico, TAPSE abaixo de 1,5 cm, cateterismo direito com pressão de átrio direito acima de 15 mmHg e índice cardíaco inferior a 2 l/min/m^2. Os critérios clínicos de alerta são progressão de edema (não relacionado a efeito colateral do tratamento), início ou aumento na frequência de angina e síncope.

Serão considerados critérios de falha terapêutica à sildenafila ou iloprosta com indicação de terapia com antagonista do receptor da endotelina a persistência de nível estável, mas não satisfatório, ou de nível instável e deteriorando, apesar do uso dos fármacos em dose terapêutica máxima tolerada (mínimo de 60 mg, respeitando-se a dose máxima diária de 240 mg), por pelo menos 3 meses.

Bloqueadores dos canais de cálcio

A reavaliação clínica para eficácia e segurança deve ser realizada após 3 meses de terapia (71). Mesmos pacientes com HAPI que responderam positivamente ao teste de vasodilatação pulmonar podem não apresentar melhora com o tratamento com bloqueador do canal de cálcio. Não ocorrendo melhora na classe funcional, deve-se tentar a dose máxima tolerável do fármaco (ver Esquema de Administração). Se não forem atingidos os objetivos do tratamento (nível estável e satisfatório), deve ser indicado o uso de iloprosta ou sildenafila.

Sildenafila ou iloprosta

A reavaliação clínica deve ser realizada 3 meses após o início do tratamento com sildenafila ou iloprosta. Caso não tenha havido resposta terapêutica adequada, pode-se aumentar progressivamente a dose do fármaco, sempre com reavaliação trimestral a cada modificação com especialistas em serviço especializado ou em centro de referência. Na avaliação da resposta terapêutica, deverão ser levadas em consideração a melhora clínica, a da capacidade de exercício e a dos parâmetros ecocardiográficos/ hemodinâmicos, para se estabelecer o alcance do nível estável e satisfatório.

Ambrisentana ou bosentana

A reavaliação clínica deve ser realizada 3 meses após o início do tratamento com ambrisentana ou bosentana. Na presença de resposta terapêutica adequada, o fármaco deverá ser mantido, com reavaliações periódicas com especialistas em serviço especializado ou em centro de referência. Na avaliação da resposta terapêutica, deverão ser levadas em consideração a melhora clínica, a da capacidade de exercício e a dos parâmetros ecocardiográficos/hemodinâmicos, para se estabelecer o alcance do nível estável e satisfatório.

8.8 Benefícios esperados

Não foi demonstrada modificação da mortalidade em ensaios clínicos randomizados com o uso de sildenafila, iloprosta, ambrisentana ou bosentana no tratamento da HAP. Os benefícios esperados ao tratamento da HAP são melhora da capacidade de exercício, da classe funcional e dos parâmetros hemodinâmicos (redução da pressão de artéria pulmonar, aumento do índice cardíaco e diminuição da resistência vascular pulmonar).

8.9 Combinações de fármacos

Apesar da gravidade da doença e da possibilidade de atuar em vias terapêuticas distintas (prostaciclina, endotelina, óxido nítrico) incentivando a prescrição combinada de fármacos, atualmente a terapia combinada para tratamento da HAP encontra subsídio apenas em análises de subgrupos de estudos randomizados. Os estudos

desenhados especificamente para avaliar o benefício da terapia combinada falharam em demonstrar benefício inequívoco de seu uso (49-51). Foi divulgado um alerta sobre os resultados negativos do COMPASS-2, estudo que avaliou o uso de bosentana em pacientes com HAP previamente tratados com sildenafila. O desfecho primário, tempo até o primeiro evento de morbidade ou mortalidade, não foi atingido. Esse estudo não se destinou a avaliar a associação em pacientes não responsivos a sildenafila (72).

A avaliação da CONITEC foi contrária à utilização dos fármacos deste Protocolo em terapia combinada, por falta de estudos comprobatórios de eficácia e pelos riscos de eventos adversos potencialmente graves ainda não avaliados adequadamente. Tampouco existe evidência científica sólida acerca da suspensão de fármacos. O único estudo que avaliou a retirada de sildenafila em 9 pacientes (73), com vistas à utilização posterior de bosentana como parte de um ensaio clínico, demonstrou piora sintomática e de parâmetros de exercício. Nos pacientes com HAP do Grupo 1, a condição clínica foi estabilizada com o início do uso de bosentana. A bula da sildenafila também alerta quanto aos riscos de suspensão abrupta, sendo orientada uma redução gradual da dose até sua retirada.

Assim, com base na opinião de especialistas (ou seja, de baixo nível de evidência), recomenda-se que, nos 30%-40% dos casos que progridem na vigência do uso da sildenafila em dose máxima, não haja modificação na dose deste medicamento até que se alcance a estabilização clínica com a introdução de bosentana ou de ambrisentana, e não antes de 3 meses de uso concomitante da sildenafila com um desses fármacos. Após esse prazo, deve-se proceder à redução gradual da dose de sildenafila até sua retirada completa.

9 MONITORIZAÇÃO

Os pacientes com HAP devem ser submetidos à avaliação clínica periódica com equipe de serviço especializado ou de centro de referência (pneumologistas, cardiologistas e reumatologistas, em caso de HAP associada a doenças do tecido conjuntivo), para consideração dos sinais de insuficiência ventricular direita e síncope, da classe funcional, do teste de caminhada de 6 minutos e de ecocardiografia.

A primeira avaliação deve ser realizada 3 meses após o início do tratamento, tendo em vista que a maioria dos estudos utilizou esse prazo para confirmar a resposta ao tratamento medicamentoso. Não se preconiza aumento da posologia dos fármacos antes desse período.

Para os pacientes que se mantêm em nível estável e satisfatório após início do tratamento, preconiza-se manter acompanhamento semestral ou anual em serviço especializado. Pacientes em nível estável, mas não satisfatório, devem manter acompanhamento trimestral em serviço especializado ou centro de referência para otimização terapêutica. Pacientes em nível instável e deteriorando, apesar do tratamento, são candidatos a transplante pulmonar, independentemente do início do tratamento; devem ser reavaliados pelo menos trimestralmente em serviço especializado ou em centro de referência e mantidos sob acompanhamento simultâneo com as equipes de transplante pulmonar.

9.1 MONITORIZAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS

Bloqueadores dos canais de cálcio

As reações adversas mais comumente relatadas são edema, cefaleia, náusea, tontura, astenia, reações cutâneas, distúrbio gastrointestinal, bloqueio atrioventricular e bradicardia; as menos frequentes, *flush* facial, hipotensão clinicamente significativa, arritmia, insuficiência cardíaca, parestesia, sonolência, tremor, poliúria, nictúria, anorexia, vômitos, aumento de peso, petéquias, prurido, fotossensibilidade e urticária.

Não há necessidade de monitorização laboratorial. Deve ser realizado controle da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca.

Sildenafila

As reações adversas mais comumente relatadas são cefaleia, rubor, dispepsia, diarreia e dor

nos membros; as menos frequentes, insônia, distúrbios visuais, visão turva, tosse, epistaxe e congestão nasal.

Esse fármaco é bem tolerado e não obriga a monitorização laboratorial. Entretanto, deve ser realizado controle quanto a alterações retinianas e a sinais de neuropatia periférica.

Iloprosta

As reações adversas mais comumente relatadas são rubor (vasodilatação), cefaleia, dor mandibular, trismo, aumento da tosse e insônia. Eventos adversos sérios relatados (uma taxa de menos de 3%) incluíram insuficiência cardíaca congestiva, dor torácica, taquicardia supraventricular, dispneia, edema periférico e insuficiência renal.

Esse fármaco é bem tolerado e não obriga a realização de acompanhamento laboratorial. Os sinais vitais devem ser monitorizados quando se inicia o tratamento. Em pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 85 mmHg, a administração do fármaco, deve ser interrompida imediatamente se houver sinais de edema pulmonar.

Ambrisentana

As reações adversas mais comumente relatadas são anemia (diminuição dos níveis de hemoglobina ou hematócrito), cefaleia, palpitações, rubor, congestão nasal, sinusite, nasofaringite (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante a terapia), dor abdominal, constipação, retenção hídrica e edema periférico.

Devido ao potencial de hepatotoxicidade do fármaco, é obrigatório o controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e mensalmente durante os primeiros 12 meses. Após o primeiro ano, esse controle deve ser trimestral. Se as concentrações das aminotransferases estiverem 3 vezes acima do limite superior da faixa normal, a introdução da ambrisentana não é recomendada. Se os pacientes desenvolverem elevações clinicamente significativas das aminotransferases ou se essas elevações forem acompanhadas por sinais ou sintomas de lesão hepática (por exemplo, icterícia), a terapia com ambrisentana deve ser suspensa.

Recomenda-se também a realização de hemograma para avaliação de anemia antes do início do tratamento, mensalmente durante os 4 primeiros meses e, após, a cada 3 meses.

Bosentana

As reações adversas mais comumente relatadas são alteração da função hepática, nasofaringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido; as menos frequentes, anemia, refluxo gastroesofagiano e hemorragia retal.

A metabolização pelas isoenzimas do citocromo P-450 faz com que a bosentana interfira na farmacodinâmica da varfarina, diminuindo a concentração de S-varfarina e R-varfarina. Recomenda-se a intensificação da monitorização do INR, especialmente durante o ínício do tratamento e o período de aumento da dose. Os contraceptivos hormonais, incluindo-se os orais, injetáveis, transdérmicos e implantados, também podem não ser seguros quando administrados concomitantemente com o fármaco. Dessa forma, recomenda-se que mulheres em idade fértil adotem um método adicional de barreira ou um método contraceptivo alternativo seguro. Devido ao potencial de hepatotoxicidade do fármaco, é obrigatório o controle das enzimas hepáticas antes do início do tratamento e mensalmente durante os primeiros 12 meses. Após o primeiro ano, esse controle deve ser trimestral.

Em razão das alterações persistentes ou progressivas das concentrações séricas das aminotransferases, pode-se inicialmente optar por redução da dose diária de bosentana. Caso não haja melhora das concentrações séricas e na presença de níveis 3 vezes acima do valor normal ou basal (em caso de níveis basais anormais), o uso de fármaco deve ser interrompido.

Preconiza-se, também, a realização de hemograma para avaliação de anemia antes do início do tratamento, mensalmente durante os 4 primeiros meses e, após, a cada 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 e a adequação de uso. Os medicamentos aqui preconizados encontram-se na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente. Doentes de HAP devem ser atendidos em serviço especializado com equipe multidisciplinar e multiprofissional ou centro de referência, 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 benefícios, potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso de medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

12 Referências bibliográficas

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol. 2009;53(17):1573-619.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):5s-12s.
3. Humbert M, McLaughlin VV. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Introduction. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1 Suppl):S1-2.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):1023-30.
5. Cogan JD, Vnencak-Jones CL, Phillips JA, 3rd, Lane KB, Wheeler LA, Robbins IM, et al. Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. Genet Med. 2005;7(3):169-74.
6. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. Am J Hum Genet. 2001;68(1):92-102.
7. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Phillips JA, 3rd, Newman JH. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(1):93-7.
8. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, Yaici A, Jais X, Sitbon O, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(12):1377-83.
9. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis. 2003;62(11):1088-93.
10. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155(3):990-5.
11. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(1):108-13.
12. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. Chest. 2000;118(4):1133-41.
13. Castro O, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. Blood. 2003;101(4):1257-61.
14. Barbosa MM, Lamounier JA, Lambertucci J. [Cardiopulmonary involvement in schistosomiasis]. Arq Bras Cardiol. 1995;65(4):343-8.
15. Goncalves EC, Fonseca AP, Pittella JE. Frequency of schistosomiasis mansoni, of its clinicopathological forms and of the ectopic locations of the parasite in autopsies in Belo Horizonte, Brazil. J Trop Med Hyg. 1995;98(5):289-95.
16. Guimaraes AC. [Present state of knowledge of cardiopulmonary involvement in schistosomiasis mansoni]. Arq Bras Cardiol. 1982;38(4):301-9.
17. Albertson TE, Walby WF, Derlet RW. Stimulant-induced pulmonary toxicity. Chest. 1995;108(4):1140-9.
18. Chin KM, Channick RN, Rubin LJ. Is methamphetamine use associated with idiopathic pulmonary arterial hypertension? Chest. 2006;130(6):1657-63.
19. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med. 2004;350(9):886-95.
20. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107(2):216-23.
21. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. Eur Respir J. 2007;30(6):1103-10.

22. Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. Chest. 2006;130(4):1198-202.
23. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007;30(1):104-9.
24. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. Thorax. 2008;63 Suppl 2:ii1-ii41.
25. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. J Am Coll Cardiol. 2002;40(4):780-8.
26. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. 1991;115(5):343-9.
27. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. J Am Coll Cardiol. 1998;31(7):1650-7.
28. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation. 2006;114(14):1482-9.
29. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992;327(2):76-81.
30. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004;126(1 Suppl):35s-62s.
31. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;131(6):1917-28.
32. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25(24):2243-78.
33. Galie N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 1995;75(3):55a-62a.
34. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353(20):2148-57.
35. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2008;133(1):183-9.
36. Bharani A, Mathew V, Sahu A, Lunia B. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. Indian Heart J. 2003;55(1):55-9.
37. Singh TP, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. Am Heart J. 2006;151(4):851.e1-5.
38. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol. 2004;43(7):1149-53.
39. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(11):1292-7.
40. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. Copd. 2012;9(3):268-75.
41. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. Jama. 2013;309(12):1268-77.
42. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 2008;134(2):229-36.
43. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galie N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. Chest. 2011;140(5):1274-83.
44. Kanthapillai P, Lasserson T, Walters E. Sildenafil for pulmonary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2004(4):Cd003562.
45. Shafiq N, Reddy S, Pandhi P, Manoj R, Talwar KK, Malhotra S. Sildenafil for pulmonary hypertension: need for evidence generation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008;46(12):644-51.

46. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2009;13(49):1-320.
47. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002;347(5):322-9.
48. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):Cd002994.
49. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med. 2002;136(7):515-22.
50. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2006;28(4):691-4.
51. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(11):1257-63.
52. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008;117(23):3010-9.
53. Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(21):1971-81.
54. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. Ann Intern Med. 2013;158(9):641-9.
55. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. Cardiovasc Res. 2004;61(2):227-37.
56. Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, Manes A, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):62s-7s.
57. Cohen H, Chahine C, Hui A, Mukherji R. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Health Syst Pharm. 2004;61(11):1107-19.
58. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2001;358(9288):1119-23.
59. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346(12):896-903.
60. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation. 2006;114(1):48-54.
61. Galie N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2008;371(9630):2093-100.
62. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2008;52(25):2127-34.
63. Liu C, Cheng J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2013;7:CD004434.
64. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J. 2008;32(3):619-28.
65. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, Milo-Cotter O, Krakover R, Kobrin I, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension--a multi-center randomized study. Cardiology. 2008;109(4):273-80.

66. Packer M, McMurray J, Massie BM, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. J Card Fail. 2005;11(1):12-20.
67. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation. 1984;70(4):580-7.
68. Frank H, Mlczoch J, Huber K, Schuster E, Gurtner HP, Kneussl M. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. Chest. 1997;112(3):714-21.
69. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest. 1998;114(3):787-92.
70. Hoeper MM. Goal-oriented therapy in pulmonary arterial hypertension. In: Humbert M, Joseph P, editors. Pulmonary hypertension. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009. p. 377-87.
71. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2005;111(23):3105-11.
72. Actelion. Actelion provides an update on the bosentan study - compass 2 2014 [29 August 2014]. Available from: http://www1.actelion.com/en/our-company/news-and-events/index.page?newsId=1769001.
73. Keogh AM, Jabbour A, Hayward CS, Macdonald PS. Clinical deterioration after sildenafil cessation in patients with pulmonary hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(5):1111-3.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Sildenafila, Iloprosta, Ambrisentana, Bosentana

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **sildenafila, iloprosta, ambrisentana e bosentana**, indicados para o tratamento da **hipertensão arterial pulmonar**.

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

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

- melhora na capacidade de exercício;
- diminuição da pressão da artéria do pulmão;
- melhora da qualidade de vida.

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

- **sildenafila:** inexistem estudos bem adequados para grávidas, embora estudos em animais não tenham demonstrado efeitos prejudiciais na gravidez; seu uso está condicionado à orientação médica;
- **iloprosta:** não se sabe ao certo os riscos do uso na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- **ambrisentana ou bosentana:** não existem estudos bem adequados para grávidas; entretanto, estudos em animais demonstraram efeitos prejudiciais para reprodução (teratogenicidade, embriotoxicidade);
- **efeitos adversos mais comuns da sildenafila**: vermelhidão, dores de cabeça, dificuldade de digestão, diarreia e dor em braços e pernas, gripe, febre, tosse, visão turva e dificuldade para dormir;
- **efeitos adversos mais comuns da iloprosta**: vasodilatação, dores de cabeça, tosse e insônia; eventos adversos sérios: dor no peito (uma taxa de menos de 3%), aumento dos batimentos cardíacos, falta de ar, inchaço em braços e pernas e problemas nos rins;
- **efeitos adversos mais comuns da ambrisentana**: anemia (diminuição de hemoglobina ou do hematócrito), cefaleia, palpitações, rubor, congestão nasal, sinusite, nasofaringite (a incidência de congestão nasal foi relacionada à dose durante o tratamento), dor abdominal, constipação, retenção hídrica e edema periférico;
- **efeitos adversos mais comuns da bosentana**: alteração da função hepática, nasofaringite, rubor, edema de membros inferiores, hipotensão, palpitação, dispepsia, fadiga e prurido; reações adversas menos frequentes: anemia, refluxo gastroesofagiano e hemorragia retal; e
- riscos de eventos adversos potencialmente graves com o uso de combinação de medicamentos para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar ainda não foram adequadamente avaliados.

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

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

( ) Sim ( ) Não

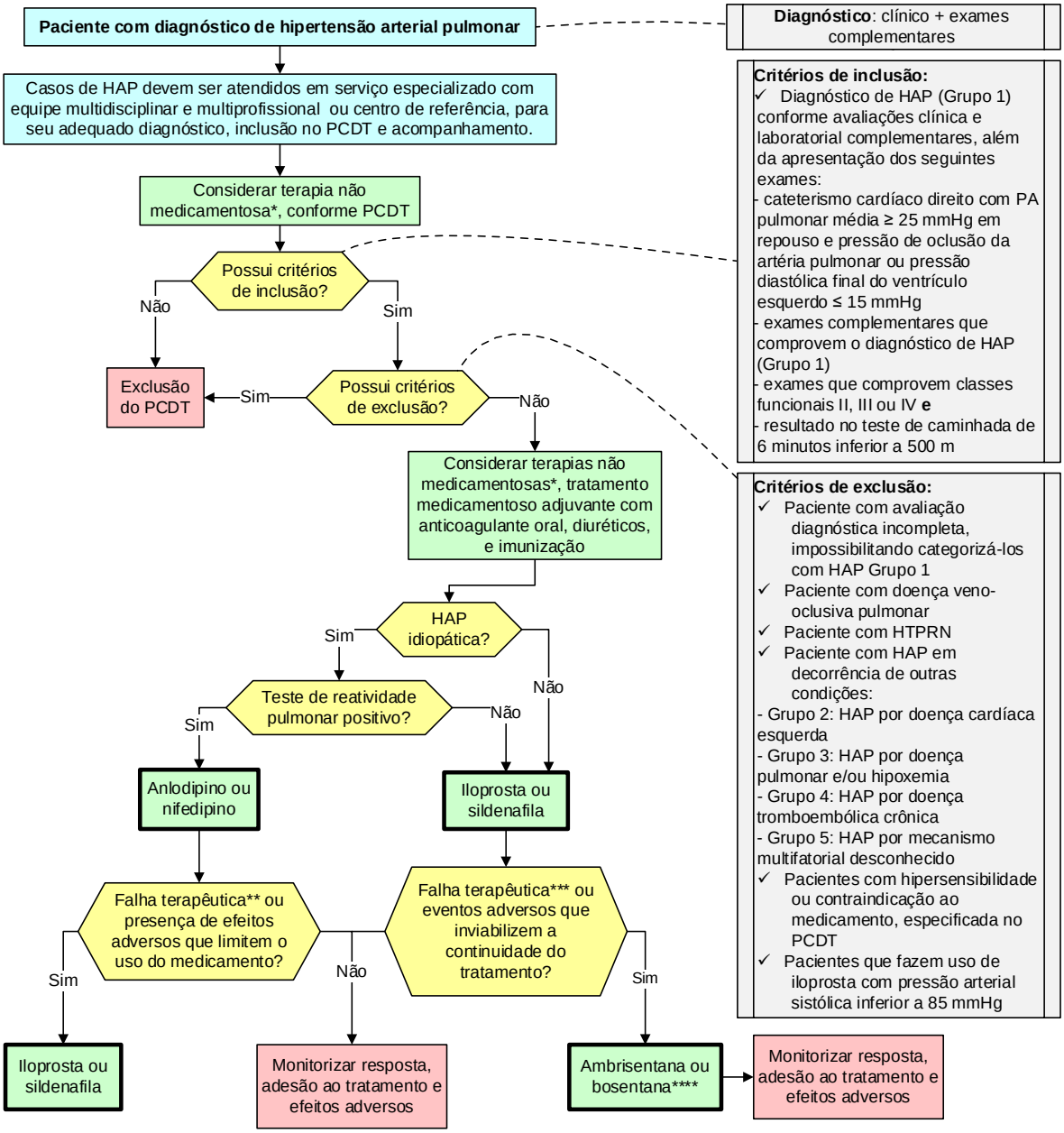
Meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):
( ) sildenafila
( ) iloprosta
( ) ambrisentana
( ) bosentana

<table>
<tr><td colspan="3">Local: Data:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do paciente:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documento de identificação do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">_____
Assinatura do paciente ou do responsável legal</td></tr>
<tr><td>Médico responsável:</td><td>CRM:</td><td>UF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">_____
Assinatura e carimbo do médico
Data:_____</td></tr>
</table>

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

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

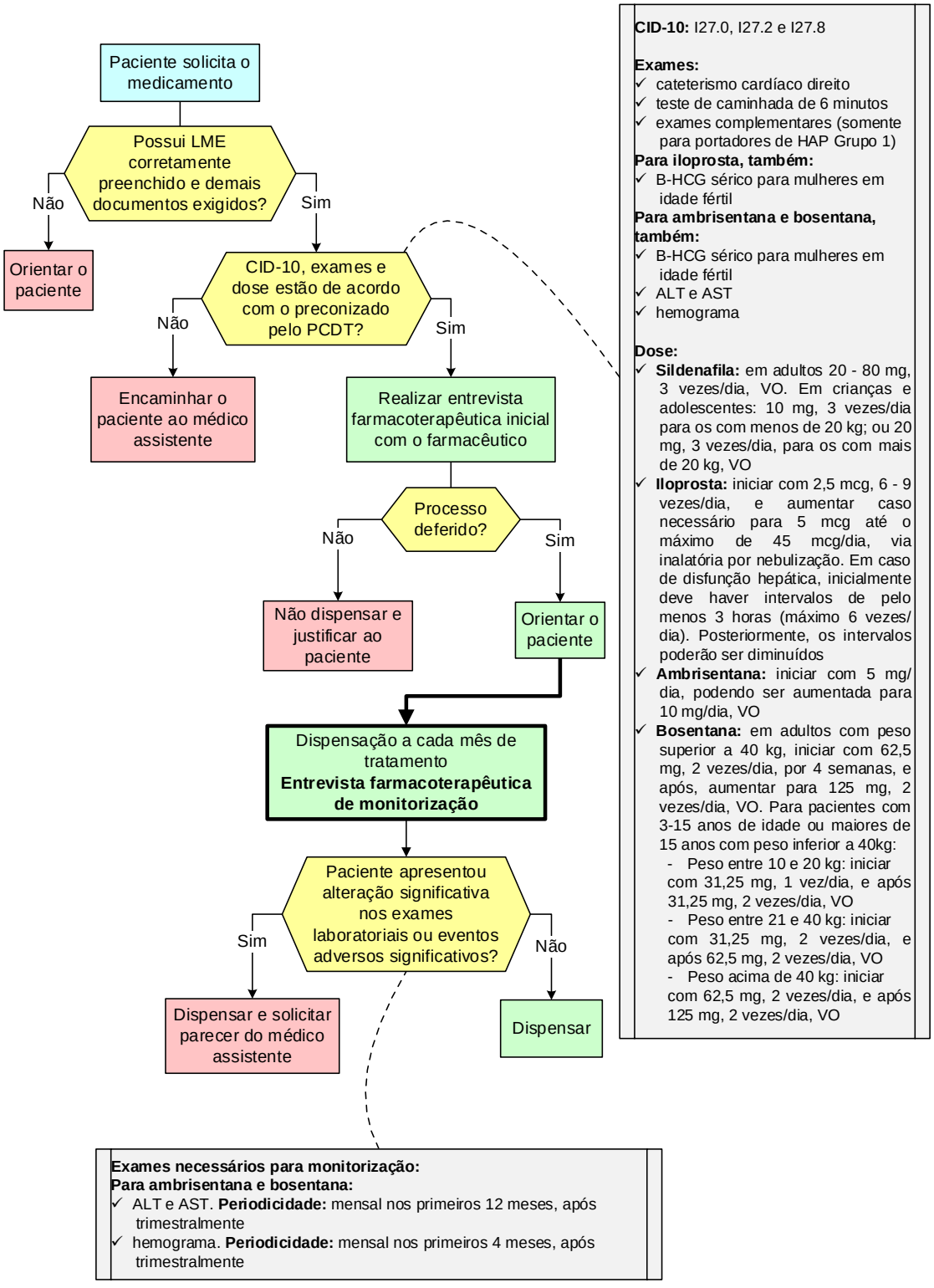
Fluxograma de Tratamento
Hipertensão arterial pulmonar



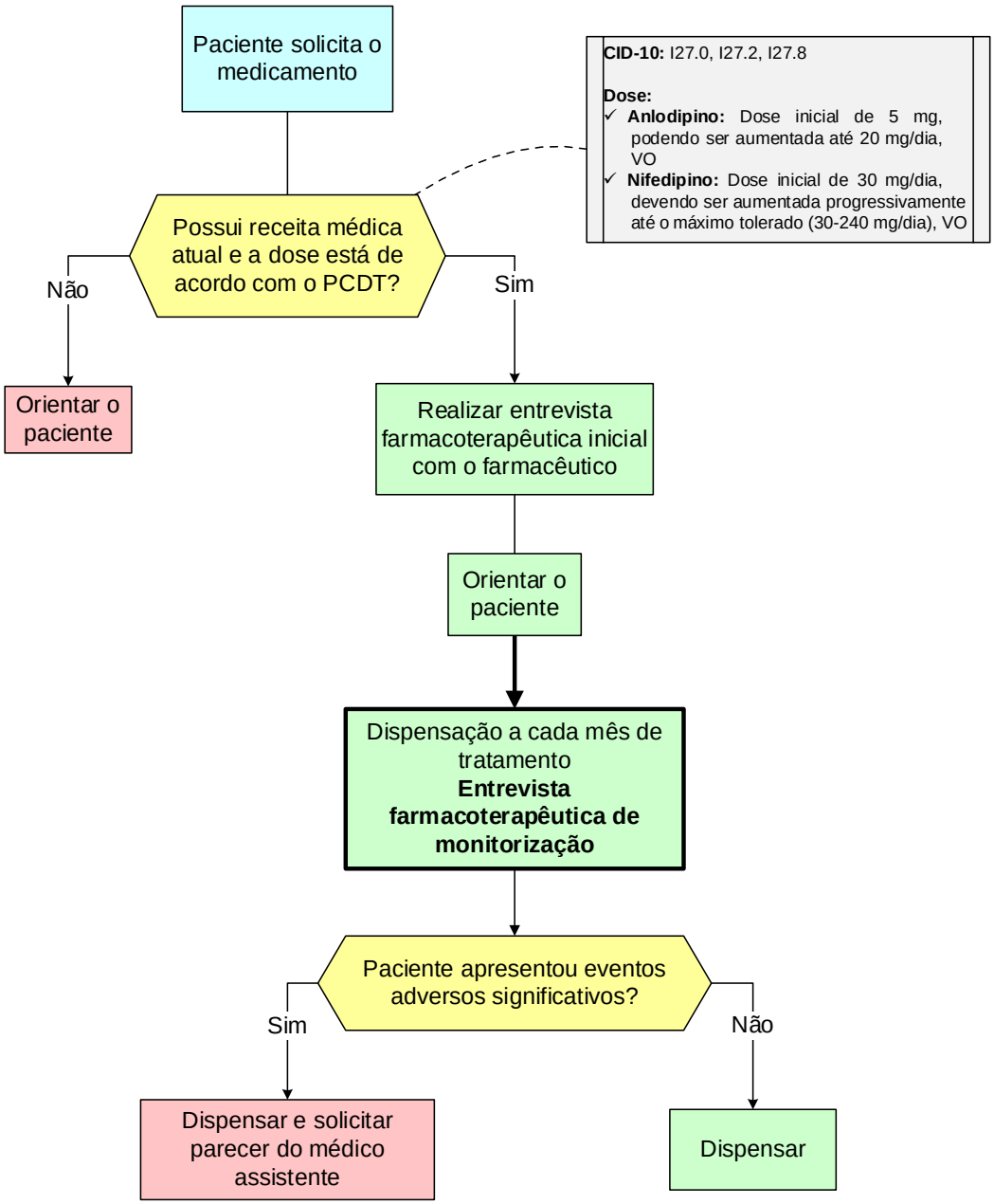
* Terapia não medicamentosa:
- ✓ restrição de sódio na dieta (menos de 2,4 g/dia)
- ✓ utilizar um método anticoncepcional efetivo para mulheres em idade fértil
- ✓ recomenda-se a realização de exercício físico supervisionada (em serviços de reabilitação pulmonar)
- ✓ oxigenioterapia em pacientes com HAP idiopática com hipoxemia em repouso ou durante exercício.

** Não obtenção de nível estável e satisfatório de HAP após 3 meses de terapia. Para os casos de não melhora na classe funcional deve-se tentar utilizar a dose máxima tolerável do fármaco.
*** Persistência de nível estável, mas não satisfatório, ou de nível instável e deteriorando, apesar do uso dos fármacos em dose terapêutica máxima tolerada (mínimo de 60 mg, respeitando-se a dose máxima diária de 240 mg), por pelo menos 3 meses.
**** Para os casos de progressão com uso de sildenafila em dose máxima terapêutica tolerada, não deve-se alterar a dose até que se alcance a estabilização clínica com a introdução de bosentana ou de ambrisentana, e não antes de 3 meses de uso concomitante da sildenafila com um desses fármacos. Após esse prazo, deve-se proceder à redução gradual da dose de sildenafila até sua retirada completa.

Fluxograma de Dispensação de Ambrisentana, Bosentana, Iloprosta e Sildenafila
Hipertensão arterial pulmonar



Fluxograma de Dispensação de Anlodipino e Nifedipino
Hipertensão arterial pulmonar



Ficha Farmacoterapêutica
Hipertensão arterial pulmonar

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Diagnóstico de HAPI ou HAP familiar?
☐ sim
☐ não → Especifique as enfermidades associadas:_____
_____
_____

2.2 Classificação Funcional da HAP:
☐ Classe I
☐ Classe II
☐ Classe III
☐ Classe IV

2.3 Realiza as medidas não medicamentosas indicadas no PCDT?
☐ não → Orientar dieta com restrição de sódio, realização de exercícios físicos supervisionados, oxigenioterapia (pacientes com HAP idiopática com hipoxemia em repouso ou durante exercício).
☐ sim → Quais? _____

2.4 Se mulher em idade fértil, utiliza algum método anticoncepcional?
☐ não → Orientar o uso.
☐ sim → Qual o método anticoncepcional utilizado?_____

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.6 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

3 Monitorização do tratamento

Para Ambrisentana e Bosentana

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemograma							
ALT							
AST							

	7°mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista						
Data realizada						
Hemograma						
ALT						
AST						

3.1 Para ambrisentana e bosentana: apresentou transaminases alteradas?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para avaliação (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.2 Para ambrisentana e bosentana: apresentou hemoglobina alterada?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para avaliação (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.3.1

3.3.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente

Hipertensão arterial pulmonar

☐ **Sildenafila** ☐ **Iloprosta** ☐ **Bosentana** ☐ **Ambrisentana**

☐ **Anlodipino** ☐ **Nifedidipino**

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- A hipertensão arterial pulmonar (HAP) ocorre quando a pressão das artérias dos pulmões é alta, o que leva a uma dificuldade para realizar exercícios físicos e também a falhas do coração.
- Os principais sintomas são encurtamento gradual da respiração (que pode piorar com exercícios), dor ou desconforto no peito, cansaço, inchaço nas pernas, tosse persistente, palpitações, tom azulado da pele (principalmente nas mãos, pés e face), tontura, desmaios.

2 Medicamento

- Estes medicamentos não curam a doença, mas controlam os sintomas e a sua evolução.

3 Guarda dos medicamentos

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

4 Administração do medicamento

- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Tome os comprimidos, cápsulas ou drágeas (sem mastigar ou abrir), com água, de preferência junto às refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Ilosprosta solução para nebulização:**
  - Este medicamento deverá ser administrado por via inalatória, por nebulização.
  - Procure informações sobre todos os passos para a nebulização, observando as instruções que acompanham o nebulizador e também converse com o médico, farmacêutico ou profissional de enfermagem para esclarecer suas dúvidas.
  - Para cada nebulização coloque o conteúdo de uma ampola tem que ser transferido na totalidade para a câmara do nebulizador imediatamente antes da utilização. Após cada nebulização, qualquer solução que tenha ficado no nebulizador deve ser eliminada.
  - As instruções de higiene e limpeza dos nebulizadores fornecidas pelos fabricantes dos dispositivos devem ser cuidadosamente observadas.
  - Na hora da nebulização não misture a ilosprosta com outros medicamentos.
  - Evite ingerir alimentos ou beber líquidos durante a nebulização.

5 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, desmaios, pressão baixa, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 Uso de outros medicamentos

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

7 Realização dos exames de laboratório

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

8 Outras informações importantes

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- **Anlodipino e Nifedipino:** faça controle da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca periodicamente.
- **Sildenafila:** este medicamento podem causar problemas na visão. Faça acompanhamento com médico oftalmologista a cada ano.
- **Iloprosta:** principalmente no início do tratamento deve-se tomar cuidado ao dirigir e utilizar máquinas, até terem sido determinados os efeitos que o medicamento sobre o seu organismo, pois pode levar a tonturas.
- **Bosentana:** os contraceptivos hormonais, incluindo-se os orais, injetáveis, transdérmicos e implantados, podem não prevenir a gestação quando administrados concomitantemente com este medicamento. Dessa forma, recomenda-se que mulheres em idade fértil adotem um método adicional de barreira ou um método contraceptivo alternativo seguro.

9 Renovação da continuidade do tratamento

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

10 Em caso de dúvidas

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

11 Outras informações

_____

_____

_____

_____

Se, por algum motivo, não usar o medicamento,
devolva-o à farmácia do SUS.

IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE RENAL

Portaria SAS/MS nº 712, de 13 de agosto de 2014, republicada em 14 de agosto de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em 22 de março de 2012 foram efetuadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, foram utilizados os termos "Kidney Transplantation"[Mesh] AND "Immunosuppression"[Mesh]. A busca, não restrita para data, foi limitada para estudos em humanos e para ensaios clínicos randomizados e meta-análises, resultando em 212 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos 'kidney transplantation'/exp AND 'immunosuppressive treatment'/exp, a busca, não restrita para data e limitada para ensaios clínicos randomizados em humanos e meta-análises, identificou 178 artigos.

Os artigos provenientes destas buscas foram revisados individualmente, tendo sido incluídos neste Protocolo os com desfechos clínicos relevantes (taxas de rejeição aguda e crônica e de sobrevida do paciente ou do enxerto).

Na base de dados Cochrane, foi realizada busca com o termo 'kidney transplantation', resultando em 120 revisões sistemáticas. Apenas 3 delas se referiam à imunossupressão no transplante renal, tendo sido incluídas neste Protocolo.

Em 6/05/2014 foi feita atualização da busca a partir de 22/03/2012, data da revisão bibliográfica da última versão do protocolo publicado em portaria final, com os mesmos termos e limites. Na base de dados Medline/Pubmed identificou-se 8 artigos, no Embase 101 artigos e na Cochrane 47 revisões sistemáticas com qualidade avaliada. Nenhum novo artigo foi incluído neste protocolo, por não possuírem desfechos clínicos relevantes.

Além disso, também foram utilizados para elaboração do protocolo o UpToDate, versão 20.2, e artigos não indexados. Outras referências bibliográficas também foram revisadas, e as identificadas como sendo de interesse na elaboração deste Protocolo, incluídas.

2 INTRODUÇÃO

Transplante é a transferência de células, tecidos ou órgãos vivos de um doador a um receptor com a intenção de manter a integridade funcional do material transplantado no receptor. Seu grande limitador é a rejeição, a qual pode ser mediada por reação celular ou humoral. O transplante renal é a terapia de substituição renal mais custo-efetiva, como evidencia estudo realizado em nosso país (1).

Segundo o DATASUS, foram realizados pelo SUS 3.851 transplantes renais em 2010 e 4.430 em 2011, sem considerar os transplantes duplos de pâncreas e rim, respectivamente 77 e 123 (2). Pelos dados do Sistema Nacional de Transplantes, em 2013 foram realizados 5.288 de rim e 121 de rim e pâncreas. A partir de dados epidemiológicos internacionais, estima-se que há no Brasil um grande contingente de pacientes sensibilizados com anticorpos anti-HLA (antígenos leucocitários humanos). Cerca de 30% dos que aguardam na fila de transplantes são sensibilizados. Do ponto de vista prático, esses pacientes permanecem mais tempo em diálise em virtude das dificuldades de se encontrar um órgão compatível (3).

O diagnóstico da doença renal é estabelecido por parâmetros clínicos e laboratoriais. Uma vez firmado o diagnóstico, tornam-se obrigatórias a pesquisa da causa da nefropatia, independentemente da faixa etária

Consultores: Pedro Renato Chocair, Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ivan Ricardo Zimmermann, Ricardo de March Ronsoni, Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

do paciente, e a avaliação do grau de comprometimento funcional. Os métodos mais comumente utilizados para estimar a função renal incluem a determinação do nível da creatinina sérica, da depuração da creatinina e da ureia e equações que estimam a função renal baseadas na concentração sérica e urinária da creatinina e da ureia, respectivamente (3, 4).

A determinação da depuração da creatinina é a mais utilizada. A equação de Cockcroft-Gault permite a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG). A fórmula utilizada (5, 6) é a da depuração de creatinina = [(140-idade) x peso (kg)]/[creatinina sérica (mg/dL) x 72]. Para mulheres, recomenda-se multiplicar o resultado por 0,85 em virtude da menor massa muscular. Além disso, é também recomendável ajustar os dados obtidos pela superfície corporal.

A indicação de diálise ou transplante geralmente se faz quando a eTFG estiver abaixo de 18 ml/minuto (7). A sociedade canadense de transplante sugere que o transplante não deva ser feito a menos que a filtração glomerular seja menor que 20 ml/m e com sinais de declínio funcional nos últimos 6 a 12 meses (8). O protocolo da sociedade canadense recomenda que o transplante "preemptivo" (pré-dialítico) é o preferido e deve ser encorajado, não devendo também ser realizado com filtração glomeurular maior que 20 mL/m.

O objetivo geral da imunossupressão é evitar a rejeição do órgão ou tecido transplantado, com aumento da sobrevida do enxerto e do paciente. Constituem os objetivos específicos estabelecer o estado de imunossupressão, referindo-se ao tratamento utilizado no momento do transplante, manter o estado de imunossupressão, prevenir o desenvolvimento e tratar os episódios de rejeição aguda e crônica.

A expressão terapia de indução ou inicial refere-se ao tratamento imunossupressor utilizado no período transoperatório e que pode se estender por 07 a 10 dias em âmbito hospitalar. Já a terapia de manutenção refere-se ao esquema imunossupressor utilizado posteriormente a este período.

Mas vale salientar que a identificação e o controle dos fatores de risco da insuficiência renal e do seu diagnóstico em estágio inicial, bem como o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos, inclusive quanto aos transplantados.

3 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- Z94.0 Rim transplantado
- T86.1 Falência ou rejeição de transplante de rim

4 Diagnóstico

Diagnóstico de rejeição aguda

A rejeição aguda de enxerto renal é, em geral, definida como uma deterioração aguda da função do enxerto associada às alterações histopatológicas definidas de acordo com a Classificação Internacional de Banff (9).

É importante salientar que, diferentemente do que se considerava no passado, quando se valorizavam apenas variações da creatinina sérica acima de 20% ou 30%, em relação ao valor basal do paciente, atualmente a elevação persistente acima de 10% já é suficiente para se considerar a hipótese de rejeição.

Nessas situações, recomenda-se a repetição da dosagem da creatinina sérica a cada sete dias para confirmação ou não da variação observada. Se confirmada, todos os esforços devem ser feitos para impedir a progressão do quadro.

Como a perda funcional pode ser secundária a outras causas, como nefrotoxicidade por inibidores da calcineurina, anormalidades urológicas ou vasculares e uso de diuréticos, caberá ao nefrologista ponderar sobre a necessidade de biópsia renal.

Rejeição humoral, atualmente chamada de rejeição mediada por anticorpos (RMA), ocorre quando anticorpos atacam antígenos endoteliais, desencadeando reação em cadeia do sistema do complemento e culminando com lesão capilar. Os principais aloanticorpos são os que se dirigem contra moléculas do complexo maior de histocompatibilidade, também chamadas de antígenos leucocitários humanos (HLA). Recentemente, o desenvolvimento imunopatológico de coloração para a fração C4d do complemento, um marcador resultante da agressão anticórpica, possibilitou melhores condições para o diagnóstico da RMA. A incidência de RMA varia de 1,8% a 3,2%, mas pode resultar em 27% a 40% de perda de enxertos em um ano (10).

A Classificação Internacional de Banff (9) apresenta as seguintes categorias:

1) Normal - A histologia é normal.

2) Alterações mediadas por anticorpos - Caracterizam-se pela presença de C4d ou alterações histológicas sugestivas e de anticorpos específicos anti-HLA (DSA). O depósito de C4d sem evidências histológicas de rejeição aguda e a presença de anticorpos circulantes anti-HLA do doador podem significar rejeição mediada por anticorpos em fase inicial. Algumas vezes, as alterações histológicas são muito discretas, como necrose tubular aguda (NTA) focal, e devem ser encaradas como rejeição humoral se associadas a C4d e a anticorpos específicos anti-HLA do doador. Na rejeição aguda mediada por anticorpos, os tipos histológicos subdividem-se em:

- Tipo 1: achado de NTA, com C4d positivo e mínima inflamação.
- Tipo 2: glomerulite, com marginação ou tromboses, e C4d positivo.
- Tipo 3: inflamação arterial transmural, alterações fibrinoides e C4d positivo.

Na rejeição crônica ativa mediada por anticorpos, o exame histológico mostra duplo contorno glomerular ou múltiplas camadas da membrana basal dos capilares peritubulares ou fibrose intersticial/atrofia tubular ou espessamento intimal de artérias e C4d positivo.

3) Alterações limítrofes (borderline) - Suspeita-se que sejam devidas à rejeição mediada por células e incluem tubulites focais sem arterite intimal.

4) Rejeição mediada por célula T - Pode estar associada com as categorias 2, 5 e 6. Na rejeição aguda mediada por célula T, os tipos histológicos subdividem-se em:

- Tipo IA: inflamação intersticial significativa (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite focal moderada;
- Tipo IB: inflamação intersticial significativa (mais de 25% do parênquima afetado) e tubulite acentuada;
- Tipo IIA: arterite discreta a moderada;
- Tipo IIB: arterite acentuada associada a mais de 25% de perda da área luminal; e
- Tipo III: arterite transmural ou alterações fibrinoides e necrose da camada muscular lisa em associação com inflamação linfocítica do vaso.

A rejeição crônica ativa mediada por célula T caracteriza-se por arteriopatia crônica do enxerto, que envolve fibrose de íntima arterial com infiltração de células mononucleares e formação de neoíntima.

5) Fibrose intersticial e atrofia tubular, sem evidências de qualquer etiologia específica (anteriormente denominada nefropatia crônica do enxerto) - Caracterizam-se por arteriopatia crônica do enxerto que envolve fibrose intimal arterial com infiltração celular mononuclear e formação de neoíntima. São também chamadas de nefropatia crônica do enxerto e compreendem diferentes graus:

- Grau I: fibrose intersticial discreta e atrofia tubular (menos de 25% da área cortical);
- Grau II: fibrose intersticial moderada e atrofia tubular (25% a 50% da área cortical); e
- Grau III: fibrose intersticial acentuada e atrofia tubular (50% da área cortical).

6) Outros - Nesta categoria, incluem-se alterações não resultantes de rejeição aguda ou crônica, como as secundárias a hipertensão arterial crônica, toxicidade por inibidores da calcineurina, obstrução crônica e infecções virais.

Diagnóstico da Fibrose intersticial e atrofia tubular (nefropatia crônica do enxerto)

Fibrose intersticial e atrofia tubular (anteriormente denominada nefropatia crônica do enxerto) são identificadas pelos seguintes achados histológicos: alterações de capilares glomerulares, desdobramento da membrana basal de capilares peritubulares à microscopia ótica, com multiplicação da membrana basal à microscopia eletrônica, e graus variados de fibrose intersticial e atrofia tubular. Não há uma causa definida, e admite-se que fatores imunológicos e não imunológicos sejam os responsáveis pela disfunção crônica do enxerto. Clinicamente, se diagnosticam por declínio funcional lento e progressivo, com proteinúria variável, às vezes em nível nefrótico, e piora da hipertensão arterial (11, 12).

A classificação da gravidade da nefropatia crônica do enxerto se apoia nos critérios definidos na Classificação Internacional de Banff. O depósito de C4d pode também ser observado, sugerindo, pelo menos em alguns pacientes, a participação de anticorpos anti-HLA na gênese da nefropatia crônica do enxerto (11, 12).

O diagnóstico diferencial deve ser feito com recidiva de doença primária, estenose de artéria renal, complicações urológicas, nefrite induzida pelo vírus BK e rejeição, situações que podem ser confirmadas ou descartadas com exames apropriados.

A prevenção de rejeição aguda representa um fator decisivo no aparecimento tardio da nefropatia crônica. Rejeições precoces e repetidas devem ser evitadas com imunossupressão eficaz, incluindo indução da imunossupressão, doses adequadamente ajustadas pelos níveis séricos preconizadas neste Protocolo e controles precoces, semanais, nos primeiros meses pós-transplante (11).

Fatores não imunológicos são também considerados importantes na gênese da nefropatia crônica do enxerto e devem ser objeto da terapêutica com agentes específicos. Assim, hipertensão arterial, hiperfiltração glomerular, hiperlipemia e toxicidade dos inibidores da calcineurina são os mais comumente considerados. Nesse sentido, recomenda-se manter os níveis de pressão arterial abaixo de 130/80 mmHg, reduzir a hiperfiltração com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, corrigir a dislipidemia conforme protocolo específico do Ministério da Saúde e reajustar a dose dos inibidores da calcineurina.

Depósito de C4d em capilares peritubulares tem sido encontrado em biópsias realizadas em razão de perda funcional tardia e associado ao diagnóstico de glomerulopatia crônica do enxerto (glomerulopatia do transplante), achado que tem levado os autores a admitir que esse tipo de rejeição seja, pelo menos em alguns casos, mediada por anticorpos (13).

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo todos os pacientes submetidos a transplante renal, conforme o Regulamento Técnico vigente do Sistema Nacional de Transplantes, tanto para o estabelecimento do estado de imunossupressão quanto para o tratamento de indução ou de manutenção.

Para tratamento da rejeição aguda

Pacientes transplantados que apresentarem perda funcional aguda definida por aumento persistente (pelo menos 2 dosagens com intervalo de 2 dias) da creatinina sérica de pelo menos 10% em relação ao valor anterior, com ou sem confirmação histológica, deverão ser incluídos neste Protocolo.

Entretanto, para o tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos, deve-se comprovar o diagnóstico por dados imunológicos e por alterações histológicas, conforme exposto a seguir:

a. imunologia - presença de anticorpos específicos anti-HLA;

b. histologia - alterações histológicas diagnósticas de rejeição são de 3 tipos, segundo a Classificação Internacional de Banff:

- Tipo 1: achado de NTA, com C4d positivo e mínima inflamação;
- Tipo 2: glomerulite, com marginação ou tromboses, e C4d positivo; ou
- Tipo 3: inflamação arterial transmural, alterações fibrinoides e C4d positivo.

Salienta-se que a presença de C4d em capilares peritubulares representa quesito indispensável para o diagnóstico anatomopatológico da rejeição mediada por anticorpos.

Para tratamento da rejeição crônica

Pacientes transplantados que apresentarem perda tardia da função do enxerto (aumento lento e progressivo da creatinina sérica) deverão ser incluídos neste Protocolo. Recomenda-se para o diagnóstico de rejeição crônica:

a. exclusão de complicações urológicas ou, vasculares, como já mencionadas anteriormente, por meio de ultrassonografia e Doppler colorido da vasculatura do enxerto;

b. exclusão de nefrotoxicidade crônica por inibidores da calcineurina;

c. presença de alterações anatomopatológicos segundo critérios definidos por Banff (9).

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos do respectivo tratamento os pacientes que apresentarem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

7 TRATAMENTO

Indução da imunossupressão

Para o início de imunossupressão recomenda-se o estabelecimento do "Estado de Imunossupressão" que se efetiva com os imunossupressores clássicos, além da utilização, em ambiente hospitalar, de globulina anti-timocítica (ATG) ou do anticorpo monoclonal anti-CD3 (OKT3). Este protocolo sugere como esquema imunossupressor inicial o composto por tacrolimo, azatioprina, prednisona e timoglobulina (ATG), salvo para pacientes hipersensibilizados, para os quais sugere-se o OKT3. Recomenda-se também que, paralelamente ao início da imunossupressão, outros tratamentos de suporte sejam realizados, como para estrongiloidíase e profilaxia da infecção pelo citomegalovírus (CMV).

A terapia de indução com anticorpos anticélulas T propicia melhores resultados, com menores taxas de rejeição (14, 15). A terapia de indução com imunoglobulina antitimócito é o tratamento que se associa a melhores respostas e, posteriormente, a esquema de manutenção sem corticosteroides (16, 17).

Os anticorpos monoclonais antirreceptores de IL-2, como basiliximabe administrado em 2 doses de 20 mg, a primeira no dia zero e a segunda no quarto dia pós-operatório, podem reduzir a frequência de rejeições agudas sem ocasionar maior incidência de infecções ou de doença linfoproliferativa, com resultados equiparáveis aos obtidos com ATG ou muromonabe CD3 em pacientes de menor risco imunológico (18, 19). Já a imunoglobulina antitimócito é mais efetiva do que os anticorpos anti-IL-2 para indução da imunossupressão e para receptores de maior risco imunológico, como os sensibilizados, pacientes com tempo de isquemia fria prolongada (mais de 18 horas) e retransplantados, pois previne rejeições agudas e aumenta a sobrevida de enxertos (20, 21). Recomenda-se que a dose total de ATG não ultrapasse 6 mg/kg, devendo a primeira dose sempre ser administrada no intraoperatório (22-25). Doses acima de 6 mg/kg aumentam o risco de infecção e possivelmente de linfomas, enquanto doses abaixo de 3 mg/kg podem não ter a mesma eficácia preventiva de rejeições (23). Assim, aconselha-se o uso de 3 mg/kg no intraoperatório seguido de 2 doses de 1,5 mg/kg no 1º e no 2º dias pós-operatórios ou 1,5 mg/kg no intraoperatório e 3 doses subsequentes de 1,5 mg/kg.

O uso profilático do muromonabe CD3 é mais eficaz na prevenção de rejeições nos pacientes hipersensibilizados ou de maior risco imunológico (26), sendo preconizado neste Protocolo. Não se deve utilizá-lo simultaneamente com os inibidores da calcineurina em virtude do maior risco de nefrotoxicidade pela grande liberação de citocinas provocada pelo muromonabe CD3 (27). Assim, os inibidores da calcineurina devem ser iniciados após o uso do anticorpo monoclonal, mas, apesar dessa orientação, há relatos que mostram bloqueio na formação de anticorpos específicos antimuromonabe CD3 quando ele é empregado simultaneamente com micofenolato e ciclosporina (28-30). Apesar desses dados, sugere-se iniciar os inibidores da calcineurina após o uso do OKT3. Este Protocolo recomenda o uso dos anti-receptores de IL-2, somente para aqueles casos que não puderem utilizar o ATG, em razão da maior eficácia dos demais anticorpos mencionados.

Imunossupressão de manutenção

Para receptores de doador vivo (HLA idêntico ou distinto) ou falecido, recomenda-se o esquema de imunossupressão tríplice com prednisona, azatioprina e ciclosporina ou tacrolimo. Alternativamente o esquema com prednisona, micofenolato de mofetila ou de sódio e ciclosporina ou tacrolimo pode ser adotado, sendo que o uso dos precursores do ácido micofenólico (micofenolato de mofetila e micofenolato de sódio) fica reservado para as seguintes situações: intolerância clínica comprovada à azatioprina, evidenciada clinicamente por leucopenia intensa e precoce ou, laboratorialmente, pela deficiência da enzima TPMT; nefropatia crônica do enxerto comprovada com dados clínicos e histológicos; ou após rejeições celulares agudas recorrentes, histologicamente comprovadas, ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpos. Em ambas as situações recomenda-se também reformulação de outros imunossupressores, como reajuste na dose dos imunossupressores ou troca de ciclosporina por tacrolimo.

A azatioprina mantém-se como um dos imunossupressores preferenciais, pois ensaios clínicos recentes demonstram resultados (de curto e longo prazos) semelhantes aos observados com

micofenolato (taxas de rejeição aguda e chances de sobrevida em longo prazo do enxerto), inclusive para outros tipos de transplantes (31-35). Além disso, há indicativos de maior incidência de complicações infecciosas em pacientes em uso de micofenolato (36). Estudo multicêntrico mais recente, realizado na Austrália e Nova Zelândia, com seguimento médio de 13,8 anos, demonstrou não haver diferenças estatisticamente significantes quanto à sobrevida de enxertos de pacientes incidência de câncer e função renal entre os três grupos analisados, isto é, azatioprina, MMF 2 g/dia e MMF 3 g/dia (37) Os autores enfatizaram que 42% dos pacientes pertencentes ao grupo MMF foram direcionados definitivamente para o grupo azatioprina, enquanto a mudança ("conversão") do grupo AZA para o grupo MMF foi rara. Outros estudos (38, 39) evidenciaram também resultados de sobrevida similares em esquema tríplice com ciclosporina, prednisona e azatioprina ou micofenolato.

A equivalência desses resultados se estende também às recorrências das glomerulopatias pós-transplante, semelhantes entre pacientes com micofenolato ou azatioprina. (39-42) Dados recentes da base de dados OPTN/UNOS (*Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing*) mostraram não haver diferenças para perda de enxertos renais, após seguimento de 10 anos, por recorrência de vários tipos de glomerulonefrites, como membranoproliferativa, nefropatia da IgA, glomeruloesclerose segmentar e focal, nefrite lúpica, nos pacientes sob tratamento imunossupressor de manutenção com ciclosporina + azatioprina ou ciclosporina + micofenolato de mofetila. (42)

Os resultados são claros e mostram no mínimo a mesma evolução, concluindo que não há diferença entre os grupos tratados com micofenolato e azatioprina (39-42). Sendo assim, as evidências atuais mostram claramente, em curto e longo prazos, que são obtidos com azatioprina, no mínimo, os mesmos resultados dos alcançados com micofenolato.

Esquemas imunossupressores sem corticosteroides ainda não têm, em nosso meio, suporte para recomendação rotineira. Entretanto, alguns centros transplantadores vêm há anos realizando com sucesso transplante de rim sem corticosteroides (16, 17). Esses centros incluem, no protocolo, indução com imunoglobulina antitimócito para todos os pacientes, desde o intraoperatório, e usam esteroides por até 5 dias com o objetivo de evitar reações alérgicas adversas relacionadas a imunoglobulina antitimócito. Uma meta-análise confirma que a redução ou a interrupção de corticosteroides não se associam com aumento da mortalidade ou perda do enxerto e podem permitir redução de efeitos adversos dos corticosteroides após poucos dias do transplante se a terapia de indução tiver incluído anticorpos ou após 3 a 6 meses se tal indução não houver sido utilizada (43).

Recomenda-se que a azatioprina seja administrada, na fase de insuficiência renal, no período imediatamente pré-transplante ou no período pós-transplante, quando houver insuficiência renal aguda, situação frequente e que geralmente perdura por 10 a 14 dias depois da cirurgia, sobretudo nos receptores de rim de doador falecido, em dose menor (de 1 a 2 mg/kg de peso), em razão do maior risco de mielotoxicidade. Esse medicamento se transforma rapidamente, depois de ingerido, em 6-mercaptopurina que, por sua vez, é biotransformado por três vias - duas catabólicas e uma anabólica. A via catabólica de metilação ocorre pela ação da enzima TPMT (tiopurina metiltransferase), e a outra, de oxidação, pela xantina oxidase (XO). A via anabólica inicia pela ação da enzima HGPRT (hipoxantina fosforribosiltransferase) sobre a 6-mercaptopurina e leva à formação dos metabólitos ativos 6-TGN (6-tioguanínicos), que são os responsáveis pela ação imunossupressora e mielotóxica da azatioprina.

Pacientes que geneticamente não apresentam atividade da enzima TPMT, ou a têm em nível muito baixo, são intolerantes a azatioprina em razão da maior oferta de 6-mercaptopurina para se formar 6-TGN. Esses pacientes são extremamente sensíveis a azatioprina, mesmo com doses pequenas, e a mielotoxicidade se manifesta precocemente após poucos dias de uso (44, 45). Por isso, é obrigatório o controle com hemograma em intervalos semanais nos primeiros 2 meses de uso, tanto de azatioprina como de 6-mercaptopurina, em razão da precocidade com que a mielotoxicidade se manifesta nessas situações.

Da mesma forma que há intolerância a azatioprina nos pacientes com atividade muito baixa ou nula de TPMT, o uso simultâneo de alopurinol, agente que bloqueia a XO, provoca as mesmas consequências. É por isso que a associação de azatioprina ou 6-mercaptopurina com alopurinol, sem criterioso reajuste da dose de ambos, é formalmente contraindicada (45, 46). Por outro lado, a associação de azatioprina com dose baixa de alopurinol propicia bloqueio apenas parcial da XO e poderá ser alternativa terapêutica para aumentar a eficácia imunossupressora da azatioprina sem o risco de mielotoxicidade (47).

A hepatotoxicidade da azatioprina é incomum e parece estar relacionada ao metabólito 6-metilmercaptopurina. A associação com alopurinol, com o devido reajuste de dose de azatioprina, tem sido estudada para pacientes com doença inflamatória intestinal que apresentam alterações das enzimas

hepáticas atribuídas a azatioprina (48, 49). Entretanto, as evidências são ainda muito limitadas para que a associação possa ser recomendada.

O tacrolimo age como a ciclosporina, porém tem sido mais utilizado em razão da evidência de melhores resultados, como demonstrado em estudo multicêntrico japonês com mais de 1.000 receptores de rim de doador vivo, falecido, ABO compatível e incompatível (50). Comparado com a ciclosporina, o tacrolimo reduz as taxas de rejeição aguda (47). Em uma meta-análise que incluiu 123 publicações com 4.102 pacientes, verificou-se que a perda de enxerto em pacientes em uso de tacrolimo foi menor do que a dos que recebiam ciclosporina no 6º mês pós-transplante, resultado que continuou sendo observado no 3º ano de seguimento (51). Além disso, a incidência de rejeições agudas e rejeições resistentes a corticoesteroides foi menor nos pacientes que recebiam tacrolimo (51, 52).

Em relação à nefrotoxicidade, não parece haver diferença entre ciclosporina e tacrolimo. Seu uso exige rígida monitorização dos níveis sanguíneos para adequado acerto de dose e prevenção de lesão renal aguda ou crônica, não raramente irreversível. Hirsutismo, hipertensão arterial, hiperplasia gengival são mais frequentes com o uso de ciclosporina e também para esses pacientes a substituição (“conversão”) pelo tacrolimo geralmente é benéfica. Por outro lado, diabete mélito é mais observado nos que recebem tacrolimo. Alguns destes pacientes se beneficiam com a mudança para ciclosporina. Além disso, há maior incidência de alopecia, miocardiopatia hipertrófica, infecção pelo vírus BK e diarreia com o uso de tacrolimo (52-54). Entretanto, estudo de coorte realizado no Brasil, que comparou pacientes que utilizaram esquemas imunossupressores com ciclosporina ou tacrolimo, por 5 anos, demonstrou que a razão de chances de falha terapêutica (perda do enxerto ou morte) foi maior com tacrolimo (RC 1,38 IC95% 1,14-1,67) (55). Este achado necessita de confirmação em estudos randomizados para poder basear uma recomendação.

É necessário um acompanhamento mais cuidadoso (revisões mais frequentes, a cada 10 dias ou a cada 30 dias, dependendo da modificação feita) dos pacientes que tiveram o esquema imunossupressor tardiamente modificado, mesmo quando o novo agente é teoricamente mais potente. A troca de ciclosporina para tacrolimo geralmente é segura, sem causar maior ocorrência de rejeições (56), e é possível que o inverso, ou seja, substituição de tacrolimo pela ciclosporina, seja também seguro, mas esta última mudança foi pouco estudada.

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. Estes medicamentos podem ser usados em combinação com corticosteroide e inibidor da calcineurina. O ácido micofenólico atua inibindo seletivamente a síntese de purinas e, portanto, é um potente inibidor específico da proliferação das células T e B. Sua biodisponibilidade oral varia de 80,7% a 94% após a administração de MMF e é de aproximadamente de 72% após a de MFS. Os efeitos adversos são similares nas duas formulações, e a eficácia e a segurança são similares para doses de 1.000 mg 2 vezes/dia de MMF e de 720 mg 2 vezes/dia de MFS (57-61). Este Protocolo sugere que esses imunossupressores sejam utilizados como alternativa a azatioprina, pelas razões já expostas, ou seja: intolerância clínica comprovada à azatioprina, evidenciada clinicamente por leucopenia intensa e precoce ou, laboratorialmente, pela deficiência da enzima TPMT; nefropatia crônica do enxerto comprovada com dados clínicos e histológicos; ou após rejeições celulares agudas recorrentes, histologicamente comprovadas, ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpos.

Diarreia persistente é a manifestação adversa mais comum de ambos (62, 63). Se a diarreia for relacionada a micofenolato, recomenda-se a redução da dose diária, medida geralmente eficaz. Entretanto, a subexposição ao imunossupressor está associada a aumento significativo da perda de enxertos (64). Como a redução de dose do micofenolato tem implicações graves sobre o enxerto, recomenda-se pesquisar outras causas de diarreia antes de atribuí-la ao micofenolato (65).

O sirolimo foi o primeiro inibidor da mTOR (*mammalian target of rapamycin*) a ser utilizado e, por isso, é o mais conhecido. Trata-se de um antibiótico macrolídeo produzido pelo fungo Streptomyces hygroscopicus. O uso de sirolimo no pós-transplante imediato associa-se a retardo na recuperação da função renal do enxerto, comprometimento da cicatrização e aumento da incidência de linfocele (66), motivos pelos quais não deve ser utilizado no esquema imunossupressor inicial.

Os inibidores da mTOR têm sido estudados em pacientes com neoplasia maligna, como câncer

de pele recorrente e sarcoma de Kaposi (67-69). Em meta-análise recente, estes medicamentos foram avaliados em quatro estratégias de imunossupressão: como substitutos aos inibidores da calcineurina, em combinação com estes em baixas e altas doses e em esquemas com doses variáveis de inibidores da calcineurina. Quando as análises envolveram desfechos relacionados à sobrevida do enxerto (rejeição aguda e função renal), houve benefício para os mTOR. Entretanto, quando os desfechos analisados foram toxicidade sobre a medula óssea e distúrbios metabólicos, observou-se piora nos grupos tratados com estes medicamentos. Assim, são necessários mais estudos e de longo prazo para sua recomendação (70). Outro estudo multicêntrico aberto, randomizado e controlado que avaliou a troca dos inibidores de calcineurina por sirolimo demonstrou a diminuição da taxa de câncer de pele, porém com significativa incidência de eventos adversos (71).

Uma revisão sistemática sobre o uso dos inibidores da mTOR em terapia inicial no transplante renal avaliou 27 estudos com sirolimo e 5 com everolimo, tendo concluído não haver diferença significativa na sobrevida dos pacientes, na perda do enxerto ou no risco de malignidade com qualquer comparação (72).

Outro estudo com seguimento mais prolongado (8 anos) sugeriu benefício da associação MMF e tacrolimo comparado com sirolimo e tacrolimo ou ciclosporina (73).

O percentual de pacientes que utilizam inibidores da mTOR nos Estados Unidos da América do Norte é da ordem de 5%. De acordo com dados do *US Transplant* (74), cerca de 18% dos pacientes utilizavam sirolimo em 2001 no início do transplante ou no primeiro ano pós-transplante. Em 2008, esses valores caíram para 3% no início e para 6,5% no primeiro ano pós-transplante, dados que mostram que o entusiasmo inicial não teve suporte ao longo do tempo (74).

A utilização dos mTOR deve ocorrer nas seguintes situações: em substituição aos inibidores de calcineurina nos pacientes com neoplasia, em casos de retransplante, em pacientes previamente acometidos por tumor de Kaposi ou nas raras situações de pacientes com citomegalia resistente aos antivirais.

Tratamento da rejeição aguda celular

Pulsos de corticosteroide é, há décadas, a primeira opção terapêutica, em todos os centros transplantadores, das rejeições agudas celulares Banff IA ou IB. Recomendam-se pulsos de metilprednisolona (MP) (75). Paralelamente aos pulsos de MP, deve-se corrigir a dose dos imunossupressores de base (inibidores de calcineurina, precursores do ácido micofenólico e tacrolimo) caso estejam aquém dos limites de doses recomendadas. A mudança de ciclosporina para tacrolimo pode ser útil como medida adicional.

Doses altas de corticosteroide têm inconveniências bem conhecidas, sobretudo as de origem infecciosa, razão pela qual seu uso deve ser bastante criterioso. A prevenção de doença péptica, com antagonistas dos receptores H2 da histamina, e de infecções fúngicas é medida útil a ser considerada.

O diagnóstico de rejeição deve ter confirmação histológica, em especial a resistente a corticosteroides. Normalmente, espera-se de 5 a 7 dias após o último pulso antes de se considerar o diagnóstico de resistência, não estando recomendados novos pulsos de metilprednisolona em caso de confirmação. Nessas situações, deve-se optar pelos anticorpos anticélulas T, ATG ou muromonabe CD3, primeira opção para rejeições histologicamente mais agressivas, isto é, acima de IB da Classificação Internacional de Banff, em âmbito hospitalar.

As principais complicações relacionadas a ATG são febre e sibilância respiratória durante a administração inicial. Hipotensão arterial e reações anafiláticas podem ocorrer, razão pela qual a sua administração deve ser feita com paciente internado e deve ser feita profilaxia com metilprednisolona e anti-histamínico antes das 2 primeiras doses. A profilaxia de infecção por CMV deve ser rotineira, por 3 a 6 meses, independentemente do estado sorológico do paciente. A doença do soro é relatada, e a literatura mostra que ela responde ao tratamento com sessões de plasmaférese (76, 77). De modo diverso do que ocorre com muromonabe CD3, a readministração de ATG não leva à formação de anticorpos específicos antissoro de coelho ou cavalo.

O muromonabe CD3, anticorpo de rato antilinfócitos CD3, tem sido usado tanto para tratamento primário de rejeições agudas como para tratamento de rejeições resistentes a outros agentes, inclusive ATG (78-80). A dose habitualmente utilizada é de 5 mg/dia por 10 a 14 dias. Eventualmente pode ocorrer nova rejeição após o término do tratamento com muromonabe CD3 (“rebote”), que costuma ser responsiva ao tratamento com pulsos de metilprednisolona (81). Imunoglobulina antitimócito e muromonabe CD3 estão indicados para tratamento de rejeições celulares agudas mais graves - IIA, IIB ou III na Classificação Internacional de Banff. Usualmente prefere-se a imunoglobulina antitimócito por ser mais bem tolerada do

que o muromonabe CD3. Incluem-se entre os principais efeitos adversos do muromonabe CD3: infecções, doença linfoproliferativa associada ao vírus Ebstein Barr, reação da primeira dose, edema pulmonar, sobretudo em indivíduos, previamente hipervolêmicos e síndrome hemolítico-urêmica, razões pela qual a sua administração deve ser feita com paciente internado.

A reutilização de muromonabe CD3, em âmbito hospitalar, para tratamento de rejeição aguda recorrente é normalmente eficaz se esta se manifestar nos primeiros 3 meses pós-transplante e com título de anticorpos antirratos (HAMA – *human anti-mouse antibodies*) inferior a 1/100, situação que se associa a praticamente 100% de resposta terapêutica. Por outro lado, após 3 meses do primeiro tratamento e com título anticórpico acima de 1/100, o percentual de resposta cai para menos de 25% (74), sendo praticamente nulo em rejeições tardias com altos títulos de anticorpos.

Tratamento da rejeição mediada por anticorpos

As rejeições humorais representam cerca de 20% a 30% das rejeições agudas após transplante renal. O tratamento convencional de rejeição celular aguda com corticosteroides, ATG e muromonabe CD3 não é usualmente eficaz para reversão das rejeições mediadas por anticorpos, para as quais precisam ser obrigatoriamente utilizadas outras formas de tratamento direcionadas para remover os anticorpos circulantes (82).

O avanço terapêutico no tratamento das rejeições humorais foi uma consequência da melhora tecnológica de detecção de anticorpos anti-HLA pela utilização de antígenos HLA purificados que permitiram a identificação de anticorpos reativos específicos em concentrações pequenas não detectáveis por linfotoxicidade (83).

Paralelamente, o reconhecimento da importância do depósito de C4d em capilares peritubulares como marcador da rejeição humoral propiciou que diagnóstico e tratamento fossem estabelecidos precocemente.

Em conjunto, a melhor compreensão da fisiopatologia e a precocidade do diagnóstico permitiram o fundamento do tratamento, isto é, remover anticorpos formados, bloquear sua formação e adequar a imunossupressão para controle desse tipo de rejeição que era, até então, considerada de mau prognóstico.

O tratamento precisa ser o mais precoce possível. Deve-se investigar em todos os pacientes a presença de anticorpos anti-HLA à época do diagnóstico da rejeição e repetir a determinação no terceiro mês pós-tratamento. Confirma-se o diagnóstico de rejeição humoral pela presença de C4d em capilares tubulares e anormalidades histológicas à microscopia óptica, de acordo com os critérios de Banff, como já mencionado.

A rejeição mediada por anticorpos (RMA) é a principal causa de perda de enxertos renais, pois não é responsiva aos agentes imunossupressores habituais. Apesar de não estar ancorada em ensaios clínicos randomizados e duplos cegos, a recomendação de imunoglobulina humana (IGH) para tratamento das rejeições humorais baseia-se em vários estudos que demonstram sua eficácia, tanto isoladamente como em associação com plasmaférese, aumentando significativamente a sobrevida dos enxertos (83, 84).

Anticorpos específicos anti-HLA do doador (DSA) são considerados como causadores primários da rejeição humoral aguda. A combinação de plasmaférese (PL) e IGH, por levar à redução dos DSA e modular a resposta imune, oferece a oportunidade terapêutica para reverter RMA (85).

A imunidade humoral é bem conhecida entre os transplantadores como aquela envolvida na patogênese das chamadas rejeições hiperagudas, comumente observadas nos transplantes realizados em pacientes hipersensibilizados ou nos casos de incompatibilidade ABO entre doador e receptor. A literatura especializada sustenta o papel da imunidade humoral em outras situações, além das mencionadas, como nas rejeições resistentes a corticosteroides.

As rejeições agudas mediadas por anticorpos após transplantes renais são associadas a altas taxas de perdas de enxertos quando comparadas com as observadas após rejeições celulares.

A rejeição aguda humoral ocorre precocemente, em geral dentro de 24 a 48 horas após o término do procedimento cirúrgico, mas pode se manifestar mais tardiamente. O prognóstico destas rejeições é pobre, e os trabalhos mostram que a terapêutica convencional possibilita sobrevida baixa, de 15% a 50% em 1 ano (86).

Lehrich e colaboradores (86) assinalaram que combinação de IGH e plasmaférese propiciou

sobrevida de 81% em 1 ano. Nesse estudo, os 519 pacientes transplantados entre 1999 e 2003 foram retrospectivamente analisados e classificados de acordo com o resultado da biópsia em 3 grupos: com rejeição mediada por anticorpos, com rejeição celular aguda e sem rejeição. Rejeição mediada por anticorpos foi observada em 23 pacientes (4,5%), e rejeição celular aguda, em 75 (15%). A média de seguimento foi de 844 +/- 23 dias. O diagnóstico de rejeição mediada por anticorpos foi confirmado pela presença de C4d em tecido renal ou pelo achado de DSA. Imunossupressão de manutenção foi feita com prednisona, inibidor de calcineurina e micofenolato. O tratamento da rejeição incluiu plasmaférese - média de 4 sessões (3-6) - e IGH, na dose total de 2 g/kg, iniciada após a última sessão de plasmaférese. A sobrevida do enxerto em 2 anos dos pacientes com rejeição mediada por anticorpos foi de 78%, semelhante à verificada nos pacientes do grupo com rejeição celular aguda (85%). Os autores concluíram que a combinação de plasmaférese e IGH é significativamente melhor do que a observada historicamente.

Slatinska e colaboradores (87) analisaram os prontuários de 936 pacientes transplantados de rim entre 2002 e 2006 de um único centro, com o objetivo de avaliar dois diferentes protocolos terapêuticos. Entre 2002 e 2003, os pacientes com rejeição mediada por anticorpos foram tratados com 5 sessões de plasmaférese (grupo PL – 13 pacientes); entre 2004-2006, eles receberam 5 sessões de plasmaférese associada a imunoglobulina intravenosa (grupo PL + IGH – 11 pacientes). Doze meses de seguimento foram analisados. A sobrevida do enxerto no primeiro ano foi significativamente maior no grupo PL + IGH do que no grupo PL (90,9% versus 46,2%; p = 0,044). A incidência de complicações infecciosas foi similar nos dois grupos. Nas rebiópsias, pacientes do grupo PL tinham frequentemente rejeição celular. A deposição de C4d foi similar nas re-biópsias nos dois grupos. Os autores concluíram que nessa grande série, oriunda de um único centro, há superioridade de plasmaférese com imunoglobulina intravenosa para o tratamento de rejeição mediada por anticorpos.

Existem alguns estudos utilizando rituximabe como coadjuvante da plasmaférese e imunoglobulina no tratamento da rejeição mediada por anticorpos, mas apresentam casuística pequena e ainda nem mesmo se estabeleceu o melhor esquema terapêutico, situação que pode trazer consequências imprevisíveis aos pacientes. Recomenda-se aguardar estudos bem conduzidos e com maior casuística para que se possa avaliar a inclusão deste medicamento no protocolo (81, 83, 88, 89).

Tratamento da fibrose intersticial e atrofia tubular (nefropatia crônica do enxerto)

A substituição de ciclosporina ou tacrolimo por sirolimo ou everolimo para prevenção ou retardo da progressão da nefropatia crônica não representa procedimento seguro, pois tal mudança desencadeia, com frequência, úlceras orais e proteinúria. A eficácia da troca dos inibidores da calcineurina por sirolimo foi analisada em amplo estudo que incluiu 830 transplantados randomizados, até 120 meses pós-transplante, para continuarem com inibidor de calcineurina ou trocarem para sirolimo. A incidência de pneumonia e morte entre os pacientes que substituíram o inibidor de calcineurina pelo sirolimo que tinham filtração glomerular inferior a 40 mL/min atingiu valores tais que o estudo foi interrompido neste subgrupo. Entre os que tinham filtração glomerular superior a 40 mL/min, a análise não mostrou diferença na filtração glomerular entre os dois braços, 12 e 24 meses pós-substituição. A sobrevida de enxerto e de pacientes e a incidência de rejeição aguda foram similares em ambos os grupos. Observou-se melhora da filtração glomerular no subgrupo de pacientes com filtração glomerular superior a 40 mL/min e proteinúria inferior a 110 mg/dia, mas neste subgrupo houve aumento da proteinúria de 110 para 720 mg/dia após 2 anos (90). Assim, este PCDT não recomenda esta substituição nesta situação clínica.

Inexiste até o momento evidência clara de que as medidas utilizadas com eficácia para tratamento da rejeição aguda mediada por anticorpos sejam igualmente eficazes para os pacientes com nefropatia crônica do enxerto associada a C4d e anticorpos anti-HLA do doador (13). A conduta para esses casos está descrito no item Esquema de Administração deste Protocolo.

7.1 Fármacos

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL (frascos de 50 mL)
- Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg
- Azatioprina: comprimido de 50 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Prednisolona: solução oral de 3 mg/mL
- Metilprednisolona: solução injetável de 500 mg

- Micofenolato de mofetila: comprimido de 500 mg
- Micofenolato de sódio: comprimidos de 180 e 360 mg
- Sirolimo: drágeas de 1 e 2 mg
- Everolimo: comprimidos de 0,5, 0,75 e 1 mg
- Imunoglobulina humana: frascos de 0,5; 1,0; 2,5; 3,0; 5,0 e 6,0 g
- Muromonabe CD3: ampola 5 mg injetável
- Basiliximabe: frasco-ampola de 20 mg
- Imunoglobulina antitimócito: frasco ampola de 25 mg injetável

7.2 Esquemas de administração

Indução da Imunossupressão

- Metilprednisolona: transoperatória ou até o terceiro dia: 250 a 1.000 mg, por via intravenosa
- Prednisona ou prednisolona: pós-operatório inicial: 20 mg/dia até 2 mg/kg de peso/dia, por via oral
- Azatioprina: 1 a 3 mg/kg/dia, por via oral
- Micofenolato de mofetila: 0,5 a 1,5 g 2 vezes/dia, por via oral
- Micofenolato de sódio: 360 a 720 mg 2 vezes/dia, por via oral
- Ciclosporina: 3 a 6 mg/kg de peso 2 vezes/dia, por via oral. A dose oral deverá ser controlada semanalmente nos primeiros 3 meses, quer pelo tempo zero (C0) ou vale ou *trough level* (resultado obtido em sangue coletado em jejum 12 horas após a última administração e deverá variar entre 200 e 300 ng/mL) ou pelo C2 ou pico (resultado obtido em sangue colhido 2 horas após a tomada matinal e deverá variar entre 800 e 1.200 ng/mL). Após o primeiro ano do transplante, o nível sérico recomendado é mais baixo e deve oscilar entre 500 e 800 ng/mL
- Tacrolimo: 0,1 a 0,2 mg/kg de peso 2 vezes/dia, por via oral. Trata-se de dose inicial, como a sugerida para ciclosporina, que será reajustada pelo nível sérico medido em jejum, 12 horas após a última administração, e deverá variar em torno de 10 ng/mL nos primeiros 6 meses pós-transplante e entre 3 e 8 ng/mL após esse período. Da mesma forma, recomenda-se também controle semanal do nível sanguíneo nos primeiros 3 meses, mensal no primeiro ano e a cada 2 a 3 meses por ocasião das visitas ambulatoriais
- Basiliximabe: 2 doses de 20 mg, a primeira no dia zero e a segunda no quarto dia pós-operatório
- Muromonabe CD3: 2,5 a 5 mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa

Imunossupressão de manutenção

Neste período, as doses dos imunossupressores são muito variáveis e levam em conta principalmente o tipo de doador e sua compatibilidade imunológica com o receptor, o tempo pós-transplante, os eventos imunológicos que tenham porventura ocorrido e os efeitos adversos dos medicamentos em uso, bem como as potenciais interações medicamentosas com outros fármacos que venham a ser necessários.

- Prednisona ou Prednisolona: a dose inicial é de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia, com redução progressiva até 5 a 10 mg/dia por volta do 2º ou 3º mês pós-transplante. Recomenda-se não suspender o medicamento ou mudar o esquema de uso diário para dias alternados, exceção feita a pacientes com evidentes efeitos adversos dos corticosteroides com função renal estável sem rejeições prévias.
- Azatioprina: a dose inicial é de 2 a 2,5 mg/kg/dia, de acordo com o resultado do hemograma. Recomenda-se, na fase de insuficiência renal, dose menor (de 1 a 2 mg/kg) em razão do maior risco de mielotoxicidade. Considerando que um percentual significativo de pacientes não atinge níveis considerados adequados para imunossupressão a despeito de dose habitual, isto é, aproximadamente 2 mg/kg/dia pelo menos nos primeiros meses pós-transplante, pode-se sugerir que doses maiores de azatioprina (2,5 a 3 mg/kg/dia) representem ganho em eficácia clínica.

- Ciclosporina: recomenda-se dose total diária entre 3 e 6 mg/kg de peso, em duas administrações diárias, com monitorização obrigatória dos níveis sanguíneos para ajuste da dose, conforme item 8 Monitorização.
- Tacrolimo: a dose inicial recomendada é de 0,2 mg/kg/dia, com monitorização obrigatória dos níveis sanguíneos para ajuste da dose, conforme item 8 Monitorização.

Imunossupressão de manutenção alternativa

- Micofenolato de mofetila (MMF): a dose geralmente recomendada é de 1.000 mg 2 vezes/dia. Com frequência, essa dose precisa ser reduzida para melhorar complicações digestivas, sobretudo diarreia, mas tal conduta aumenta o risco de perda de enxertos pela menor exposição do imunossupressor.
  ou
- Micofenolato de sódio (MMS): a dose recomendada é de 720 mg 2 vezes/dia.
- Sirolimo: recomenda-se dose de ataque no 1º dia de 6 mg em dose única seguida de 2 a 5 mg/dia em uma única administração diária, para manter o nível sanguíneo em sangue total entre 5 e 15 ng/mL, dependendo da imunossupressão associada e da situação clínica do paciente, com monitorização obrigatória dos níveis sanguíneos para ajuste da dose, conforme item 8 Monitorização.
- Everolimo: recomenda-se dose inicial entre 0,75 a 1,5 mg 2 vezes/dia e dose de manutenção adequada para manter *trough level* entre 3 e 8 ng/mL. A dose máxima deve ser de 5mg/dia.

Rejeição celular aguda

- Metilprednisolona (rejeições 1A e 1B): 250 a 1.000 mg, por 3 a 5 dias, por via intravenosa.
- Imunoglobulina antitimócito: dose total 6 mg/kg em 5 a 7 dias, por via intravenosa, para rejeições resistentes a corticoesteroides ou acima de 1B da Classificação Internacional de Banff.
- Muromonabe CD3: 2,5 a 5 mg/dia, por até 14 dias, por via intravenosa.

Quando o micofenolato de mofetila ou micofenolato de sódio, tacrolimo ou ciclosporina forem incluídos no esquema de imunossupressão nas situações mencionadas anteriormente, as doses utilizadas serão, em princípio, as mesmas.

Rejeição aguda mediada por anticorpos

Os esquemas terapêuticos incluem:

- adequação do esquema imunossupressor, substituindo ciclosporina por tacrolimo e azatioprina por micofenolato;
- remoção dos anticorpos anti-HLA por plasmaférese - inexiste na literatura número definido de seções para se recomendar neste Protocolo. Por tal razão, sugere-se entre 4 e 10 sessões, de acordo com a evolução clínica e laboratorial do paciente;
- utilização de imunoglobulina humana intravenosa - também inexistem evidências suficientes para recomendar um esquema preferencial de administração; diante disso, aconselha-se o regime mais estudado, de 2 g/kg (dose total) dividido em 2 a 5 dias, iniciado após as sessões de plasmaférese;
- imunoglobulina antitimócito ou muromonabe CD3 como na rejeição celular aguda.

Nefropatia crônica do enxerto

O tratamento pressupõe reforçar o esquema imunossupressor. Se o paciente estiver em uso de azatioprina e ciclosporina, deve-se fazer a substituição por micofenolato e tacrolimo. Se já estiver em uso destes medicamentos, as doses devem ser aumentadas, assim como a dose de prednisona (de 5 para 10 mg/dia) (91).

7.3 Tempo de tratamento – critério de interrupção

Inexiste tempo pré-definido para a duração do tratamento, devendo a imunossupressão ser mantida por toda a vida do transplantado. O funcionamento do enxerto deve ser monitorizado por meio de testes bioquímicos para avaliação da função renal.

7.4 Casos especiais

Imunossupressão no idoso

Recomenda-se esquema imunossupressor inicial e de manutenção semelhante ao já mencionado, ou seja, esquema tríplice com prednisona, azatioprina e tacrolimo ou ciclosporina (92).

Imunossupressão em crianças e adolescentes

A indução da imunossupressão deve ser feita com imunoglobulina antitimócito ou muromonabe CD3 e reservada para casos bem definidos, isto é, nos hipersensibilizados e retransplantados, ou para tratamento de rejeição aguda resistente a corticosteroides. Para manutenção, recomenda-se o esquema tríplice já proposto, com prednisona, azatioprina e tacrolimo ou ciclosporina. A dose de corticosteroides varia entre 15 e 60 mg/m^2 ou 0,5 e 2 mg/kg/dia, com diminuição progressiva.

O tratamento das rejeições agudas deve ser inicialmente tentado com metilprednisolona – 3 a 5 pulsos de 5 a 30 mg/kg, seguidos de aumento da prednisona e posterior redução aos níveis pré-rejeição. Se a rejeição for refratária, aconselha-se substituir ciclosporina por tacrolimo e usar ATG ou muromonabe CD3 (93).

Imunossupressão em pacientes com câncer

A incidência de câncer pós-transplante é certamente maior do que na população geral em razão do tratamento imunossupressor. Os tipos mais comuns e mais frequentes são câncer de pele, doenças linfoproliferativas e sarcoma de Kaposi. Há também maior incidência de câncer de células renais, vulvovaginais e do colo uterino, bexiga, faringe, laringe, cavidade bucal, olho, fígado (hepatocarcinoma) e outros sarcomas (94, 95).

Deve-se considerar o risco da recorrência do tumor em pacientes com antecedentes de câncer. Nestas situações, o tempo de espera para transplante ou retransplante é variável e depende do tipo de tumor que acometeu o paciente. Para alguns casos, como melanoma, o risco de disseminação pós-transplante é grande e se aconselha aguardar tempo longo de “cura” para o transplante (96, 97). Por outro lado, há tumores que, se retirados, permitem transplante imediato sem maiores riscos de disseminação. Os casos precisam ser analisados individualmente antes da decisão final, com clara exposição dos riscos da imunossupressão, sobretudo nestas situações.

A redução da imunossupressão é a primeira medida que se deve tomar, geralmente se faz reduzindo a dose dos imunossupressores e não suspendendo-os, pois com ela se consegue regressão da maioria dos casos de linfoma, câncer de pele e sarcoma de Kaposi. Para os pacientes com câncer de pele, é aconselhável a suspensão da azatioprina, considerada o principal agente envolvido na gênese desses tumores, mantendo-se esquema duplo com ciclosporina ou tacrolimo e prednisona ou com associação de sirolimo ou everolimo (67).

O uso do sirolimo ou everolimo pode ser alternativa imunossupressora para os portadores de câncer pós-transplante. Há relatos de regressão completa de sarcoma de Kaposi após a troca de ciclosporina por sirolimo, sem aparecimento de rejeição após a substituição (68, 69). O tópico é controverso, pois, ainda que, in vitro, sirolimo diminua a proliferação de linfócitos B (98), há estudos que mostram aumento significativo da incidência de doença linfoproliferativa em pacientes que fazem uso deste esquema imunossupressor quando comparado com esquema imunossupressor sem sirolimo (99, 100).

Pacientes de baixo risco imunológico para transplante renal

Os doentes de insuficiência renal crônica, com depuração de creatinina igual ou inferior a 15 ml/min, têm indicação para início do tratamento dialítico e já poderão ser inscritos para transplante renal com doador falecido.

Entretanto, para os receptores que têm doador vivo, o transplante pode ser preventivo ou preemptive, isto é, sem diálise prévia e sem necessidade de se confeccionar fístula arteriovenosa. A realização do transplante pré-dialítico deve observar o seguinte protocolo:

1 - Avaliação clínica e laboratorial completa de doadores ABO compatíveis;
2 - Avaliação clínica e laboratorial completa do receptor;
3 - Avaliação imunológica de doador e receptor: prova cruzada por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) em pacientes sem risco conhecido de sensibilização e tipagem HLA tradicional;
4 - Transplante renal com doador vivo, consanguíneo ou não, de acordo com a legislação em vigor, com cross-match negativo e se a tipagem HLA mostrar compatibilidade HLA idêntica ou haploidêntica; e
5 - Imunossupressão que inclua azatioprina, prednisona e inibidor da calcineurina – tacrolimo ou ciclosporina, acrescentando indução com imunoglobulina antitimócito (6 mg/kg) com doador distinto, devendo a primeira dose ser obrigatoriamente administrada no intraoperatório.

Caso o paciente não tenha doador, deverá ser providenciada fístula arteriovenosa ou cateter para diálise peritoneal. Iniciada a diálise, ele poderá ser transplantado com doador vivo, exatamente como foi descrito para o transplante pré-dialítico. Caso seja candidato a transplante com órgão de doador falecido, deverá ser feita a mesma avaliação imunológica descrita para transplante com doador vivo, indicando-se sistematicamente a indução imunossupressora com ATG, retardo do início do inibidor da calcineurina, além de prednisona e azatioprina.

Pacientes de alto risco imunológico para transplante renal

O percentual de pacientes sensibilizados contra antígenos HLA em lista de espera é da ordem de 20% a 30% e de 15% de hipersensibilizados (painel acima de 80%), o que evidencia a importância da realização do painel e toda a atenção a este grupo de pacientes (101, 102).

Para os pacientes sem fatores de risco de sensibilização, pode-se dispensar a realização do painel, lembrando que há sempre o risco de o paciente ter sido transfundido, sem conhecimento, e se sensibilizar com a transfusão. Em caso de dúvida, sugere-se seguir os procedimentos de avaliação de pacientes de risco. Na avaliação pré-transplante renal de pacientes com maior risco imunológico, é necessária a pesquisa de anticorpos anti-HLA do isotipo IgG dirigidos contra antígenos HLA do doador.

Entre os fatores indutores de maior risco imunológico, incluem-se transplante prévio, gestações ou abortamentos e transfusões de hemocomponentes. Estes pacientes necessitam ser adequadamente avaliados pelos testes mais sensíveis, como será visto a seguir. De modo mais enfático, nos pacientes com transplantes prévios, nos casos de doador esposo para esposa ou de filhos para a mãe, a pesquisa de anticorpos anti-HLA é mandatória.

Há várias técnicas para estudo imunológico, como será descrito adiante (102-105).O teste de reatividade contra painel deve ser realizado por ensaio de fase sólida preferencialmente por testes de antígenos HLA aderidos a microesferas ou por ELISA. Os anticorpos avaliados devem ser de classe I e de classe II do isotipo IgG.

A prova cruzada com o doador deve ser no mínimo por citotoxicidade dependente de complemento (CDC) com antiglobulina humana (AGH) para linfócitos T e também prova cruzada contra linfócitos B, ambos com soros tratados e não tratados com ditiotreitol (DTT), que cliva as pontes de dissulfeto da molécula IgM, restando apenas anticorpos do isotipo IgG. Esta prova cruzada, sempre que possível, deve ser confirmada por outra mais sensível, como é o caso da prova cruzada por citometria de fluxo, que usa os linfócitos totais do doador.

Também sempre que possível, deve-se, ao se fazer a prova cruzada ou painel de anticorpos anti-HLA (PRA, *panel reactive antibody*), incluir na análise o soro histórico com maior PRA, por ser o soro mais rico em anticorpos. Nele podem estar contidos os anticorpos doador-específicos.

Para pacientes sensibilizados, que aguardam longo tempo na lista de espera para transplante e que têm menor chance para receber um órgão de doador compatível, a definição do anticorpo anti-HLA presente no soro é de fundamental importância, pois identificam-se os antígenos inaceitáveis. Assim é possível transplantar este grupo de pacientes com maior frequência e menor risco do que atualmente é feito.

De acordo com o disposto, sugere-se a seguinte avaliação:

1 -Transplante de doador vivo

Determinar o PRA do receptor, tentando identificar os anticorpos presentes no soro. Uma vez definido(s) o(s) anticorpo(s) do receptor, devem-se excluir doadores com antígenos contra os quais o receptor tem anticorpos (excluir os “antígenos inaceitáveis”). Realizar prova cruzada por CDC e por citometria de fluxo, utilizando linfócitos T e B do doador.

Se as provas cruzadas por CDC e citometria de fluxo forem negativas, o transplante poderá ser realizado, e a imunossupressão deverá constar de prednisona, azatioprina e inibidor da calcineurina. A indução com imunoglobulina antitimócito estará indicada para os retransplantes ou para os transplantes com doador HLA distinto.

Se a prova cruzada por CDC for negativa e a por citometria de fluxo for positiva, deve-se definir a especificidade dos anticorpos envolvidos, isto é, se de classe I ou de classe II, por técnicas específicas. Nestas circunstâncias, cada caso deve ser individualmente avaliado para considerar a contraindicação ou a instituição de terapias para dessensibilização anti-HLA, a saber, IGH e plasmaférese, em âmbito hospitalar.

2 - Transplante de doador falecido

Determinar o PRA do receptor, tentando identificar os anticorpos presentes no soro. Uma vez definido(s) o(s) anticorpo(s) do receptor, devem-se excluir doadores com antígenos contra os quais o receptor tem anticorpos (excluir os "antígenos inaceitáveis"). No pré-transplante, deve-se fazer a prova cruzada por CDC com AGH para linfócitos T e CDC para linfócitos B.

Se a prova cruzada por CDC for negativa, o paciente será transplantado. No pós-transplante imediato (primeiras 24 horas), como o receptor é de alto risco imunológico para rejeição e perda do enxerto, deve-se repetir a prova cruzada por citometria de fluxo com o soro do dia do transplante, colhido imediatamente antes do procedimento cirúrgico, e também com o soro histórico, preferencialmente o com maior PRA. Caso o resultado seja negativo, deve-se proceder ao seguimento clínico e medicamentoso planejado para o caso.

Entretanto, se a prova cruzada for positiva, seja com o soro atual ou com o soro histórico, a imunossupressão deve ser intensificada, e é aconselhável iniciar IGH e plasmaférese. Atenção especial deve ser dada à função renal, pois, diante de qualquer alteração, deve-se realizar biópsia do enxerto renal obrigatoriamente marcada com C4d e de nova prova cruzada para o pronto diagnóstico e tratamento de rejeição mediada por anticorpos.

7.5 Benefícios esperados

- Redução das taxas de rejeição aguda e crônica.
- Aumento da sobrevida do enxerto (sem necessidade de diálise).
- Aumento da sobrevida do paciente.

8 Monitorização

Febre, broncoespasmo e reações anafiláticas podem ocorrer após a infusão inicial, devendo ser utilizados metilprednisolona e anti-histamínico intravenoso antes das primeiras três doses dos medicamentos imunoglobulina humana, ATG e muromonabe CD3. A diminuição da imunossupressão de base, durante o período de uso de ATG ou muromonabe CD3, pode ajudar a diminuir a incidência de infecções por excesso de imunossupressão.

O sucesso do transplante renal depende de um cuidadoso esquema de atenção que se estende por toda a vida. Não se pode deixar de enfatizar ao paciente e a seus familiares que o ato cirúrgico é apenas o primeiro degrau de um tratamento e que o controle inadequado poderá colocar tudo a perder. É imprescindível a monitorização do paciente por meio de exames laboratoriais e avaliações clínicas regulares, semanal nos primeiros 6 meses, que propiciarão ao médico a oportunidade de diagnóstico precoce dos eventos imunológicos, efeitos adversos ou infecciosos. No caso de pacientes estáveis (sem complicações clínicas e laboratoriais), o intervalo das visitas médicas e dos exames laboratoriais deve ser gradativamente aumentado. Em caso de alterações, o intervalo deve ser adequado às necessidades de cada paciente.

O apoio médico e familiar é fundamental para que o medicamento seja corretamente utilizado e para se reduzir ao máximo o índice de baixa adesão ao tratamento. Este último aspecto é especialmente crítico para transplantados mais jovens e adolescentes, por serem, em razão da rebeldia própria da idade, mais resistentes às recomendações. O monitoramento a intervalos curtos é fundamental para melhor controle. Níveis séricos dos imunossupressores incompatíveis com os habituais preconizados neste Protocolo podem significar uso inadequado dos mesmos.

Corticosteroides

Os efeitos adversos mais comuns dos corticosteroides são hipertensão arterial, retenção de sódio e líquidos, diabetes melito, dislipidemia, retardo do crescimento, osteoporose, acne, alterações comportamentais, catarata, glaucoma. A monitorização clínica e laboratorial, com a monitorização da pressão arterial, glicemia e eletrólitos, entre outros efeitos adversos, devem ser realizados conforme intervalo definido a critério médico.

Azatioprina

Deve-se realizar hemograma em intervalos semanais nos primeiros 2 meses de uso e depois a critério médico. Aconselha-se suspender a azatioprina quando os leucócitos totais estiverem abaixo de 3.000/mm^3, mesmo porque a depuração dos metabólitos 6-TGN, responsáveis pela mielotoxicidade, é lento e se estende, dependendo do nível atingido, por 2 a 3 semanas até o total desaparecimento celular. A determinação de 6-TGN poderá vir a ser ferramenta útil para monitorizar a dose a ser administrada e propiciar aumento de sua eficácia, sobretudo para os portadores de alta atividade da TPMT. Isso tem ainda fundamento limitado, mas algumas evidências demonstram que cerca de 30% dos pacientes em uso prolongado de azatioprina não formam, em nível detectável pela metodologia atual (HPLC), os metabólitos ativos deste imunossupressor.

Além da leucopenia, há possibilidade de ocorrência de hepatotoxicidade, devendo ser avaliadas as provas de função hepática (AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina e bilirrubinas), e intervalos definidos a critério médico. Colestase, pancreatite, doença hepática venoclusiva, queda de cabelo e fragilidade das camadas dérmicas também são efeitos adversos relatados.

Ciclosporina

A dosagem sérica pode ser feita no tempo zero (12 horas após a administração anterior – C0) no vale ou pelo pico de 2 horas (C2). O nível sérico que se recomenda varia entre 200 e 300 ng/mL(106). Admite-se, entretanto, que o pico de 2 horas (C2) reflita melhor a eficácia da imunossupressão no período pós-transplante mais precoce (106-109) e os valores propostos variam entre 1.000 e 1.500 ng/mL nos primeiros 6 meses pós-transplante e entre 800 e 1.000 do 6º ao 12º mês. Não há consenso de que o valor do C2 seja tão importante para o seguimento tardio dos transplantados, podendo ser utilizado o nível do C0, com o qual aparentemente se obtêm os mesmos resultados (110, 111). Em centros brasileiros, o acompanhamento tardio continua sendo preferencialmente feito pelo C2, que é mantido entre 500 e 1.000 ng/mL após o primeiro ano do transplante; mais tardiamente, de acordo com a evolução clínica, antecedentes ou não de crises de rejeição, tipagem HLA entre doador e receptor e dose adequada dos agentes antimetabólicos, o valor de C2 tem sido mantido entre 250 e 500 ng/mL. Assim, geralmente se consegue imunossupressão adequada e com menor probabilidade de nefrotoxicidade crônica.

A monitorização clínica e laboratorial, pela verificação da pressão arterial e realização de hemograma e dosagens séricas de glicose, creatinina, lipídeos, eletrólitos e enzimas hepáticas, deve ser realizada com intervalo definido a critério médico.

Tacrolimo

A dose deve ser ajustada para manter o nível sérico em torno de 10 ng/mL nos primeiros 6 meses pós-transplante e entre 3 a 8 ng/mL após este período (o nível sérico deve ser dosado com intervalo semanal nos primeiros 3 meses, mensal no primeiro ano e após a cada 2 a 3 meses nas datas das revisões clínicas). A coleta de sangue deve ser feita 12 horas após a última administração e em jejum.

A monitorização clínica e laboratorial, pela verificação da pressão arterial e realização de hemograma e dosagens séricas de glicose, creatinina, lipídeos, eletrólitos e enzimas hepáticas, deve ser realizada com intervalo definido a critério médico.

Precursores do ácido micofenólico

Alterações hematológicas são comuns durante o uso destes medicamentos. Por isso, deve-se realizar hemograma em intervalos definidos a critério médico para eventuais ajustes de dose. Efeitos adversos gastrointestinais são comuns, podendo ser ajustada a dose se necessário. Comumente os pacientes apresentam náuseas, anorexia e diarreia e podem desenvolver gastrite. Em caso de doença péptica ulcerosa ativa, o medicamento deve ser evitado.

Sirolimo e everolimo

A dose de sirolimo normalmente utilizada objetiva manter o nível sérico entre 8 e 12 ng/mL (109), e a de everolimo, entre 3 e 8 ng/mL (72).

Há autores que recomendam a manutenção do nível sérico do sirolimo entre 5 a 10 ng/mL (112). A análise da literatura permite assinalar que a dose é variável de acordo com a imunossupressão associada. Desta forma a monitorização deve ser realizada de acordo com a imunossupressão associada e a situação clínica do paciente:

- quando combinado com micofenolato e tacrolimo sem corticosteroides o nível sérico deve ser entre 6 a 8 ng/mL;
- quando se troca tacrolimo por sirolimo em combinação com ácido micofenólico e corticosteróides, o nível sérico deve variar entre 5 e 15 ng/mL;
- se for feita substituição do tacrolimo pelo sirolimo após o 6º mês pós-transplante, devido a nefropatia crônica do enxerto, o nível sérico deve variar entre 4 a 6 ng/mL.

A monitorização da pressão arterial e das dosagens séricas da glicose, creatinina, lipídeos e eletrólitos deve ser realizada com intervalo definido a critério médico. Cefaleia, edema periférico, insônia, acne, diarreia, constipação intestinal, artralgia, fibrilação atrial, depressão, rash cutâneo, edema pulmonar, derrame pleural, impotência, hiperplasia gengival, gengivite, estomatite e ulcerações na boca, entre outros, são efeitos adversos do sirolimo e everolimo.

Em pacientes com insuficiência hepática em uso do everolimo, a concentração sanguínea mínima deve ser monitorizada com cautela. Os pacientes devem ser acompanhados quanto ao risco de rabdomiólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do medicamento.

Interações de outros medicamentos com ciclosporina ou tacrolimo

Vários fármacos interferem no metabolismo destes dois imunossupressores. Alguns aumentam o nível sérico, como o fluconazol, cetoconazol, claritromicina, eritromicina, diltiazem e anlodipina, e outros o diminuem, como a fenitoína, rifampicina, isoniazida e barbitúricos. O uso concomitante destes medicamentos não está contraindicado, mas exige monitorização criteriosa dos níveis sanguíneos do imunossupressor.

Interações com azatioprina

Precauções devem ser tomadas ao se usar alopurinol em associação com azatioprina ou 6-mercaptopurina. O bloqueio da enzima xantina oxidase pelo alopurinol reduz o catabolismo da 6-mercaptopurina propiciando maior formação dos metabólitos 6-tioguanínicos responsáveis pela imunossupressão e mielotoxicidade. Ao serem utilizados azatioprina e alopurinol, é fundamental que se faça significativa redução da dose destes dois agentes e controles hemáticos próximos, semanais até estabilização dos leucócitos sanguíneos.

Interações com os precursores do ácido micofenólico

Não são de importância clínica, embora haja relatos que assinalam maior área sob a curva (ASC) de micofenolato em associação com sirolimo do que com ciclosporina. Este dado sugere a necessidade de reduzir a dose do medicamento em pacientes que estiverem também em uso de sirolimo. Em razão do mecanismo de ação do micofenolato, sua associação com azatioprina é contraindicada.

Interações com sirolimo

A administração de sirolimo com indutores, como anticonvulsivantes, rifampicina, isoniazida, ou inibidores do citocromo P450 3A, como alguns antifúngicos, inibidores dos canais de cálcio, antibióticos macrolídeos, pode ocasionar interações significativas, devendo ser feita com adequado reajuste de dose.

Interações com everolimo

A administração de everolimo com indutores, como anticonvulsivantes (por exemplo, fenitoína), barbituratos, rifampicina, entre outros agentes, ou com inibidores do citocromo CYP3A4, como

antibióticos macrolídeos, cloranfenicol, antifúngicos, pode ocasionar interações significativas, devendo ser feita com adequado ajuste de dose.

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 dos medicamentos.

Pacientes transplantados de rim devem ser atendidos em serviços especializados, integrantes do Sistema Nacional de Transplantes, para sua adequada inclusão neste Protocolo e acompanhamento. Pacientes sensibilizados devem ser atendidos em hospitais adequadamente equipados, isto é, que tenham condições de pesquisa de C4d em biópsias do enxerto e laboratório de imunologia equipado para pesquisar autoanticorpos específicos anti-HLA e para realizar prova cruzada por métodos mais sensíveis do que o da citotoxicidade.

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. Sesso R, Eisenberg JM, Stabile C, Draibe S, Ajzen H, Ramos O. Cost-effectiveness analysis of the treatment of end-stage renal disease in Brazil. Int J Technol Assess Health Care. 1990;6(1):107-14.
2. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS); 2014 [26 May, 2014]. Available from: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/qiuf.def.
3. Hardinger K, Brennan DC. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults: UpToDate; 2002 [26 May, 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/maintenance-immunosuppressive-therapy-in-renal-transplantation-in-adults.
4. Vella J, Brennan DC. Induction immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults: UpToDate; 2011 [26 May, 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/induction-immunosuppressive-therapy-in-renal-transplantation-in-adults.
5. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS. Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. JAMA. 1967;199(4):252-6.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.
7. Ramos E, Klein CL. Evaluation of the potential renal transplant recipient: UpToDate; 2012 [26 May, 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-potential-renal-transplant-recipient.
8. Knoll G, Cockfield S, Blydt-Hansen T, Baran D, Kiberd B, Landsberg D, et al. Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation. CMAJ. 2005;173(10):1181-4.
9. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant. 2008;8(4):753-60.
10. Gomes AM, Pedroso S, Martins LS, Malheiro J, Viscayno JR, Santos J, et al. Diagnosis and treatment of acute humoral kidney allograft rejection. Transplant Proc. 2009;41(3):855-8.
11. Monaco AP, Burke JF, Jr., Ferguson RM, Halloran PF, Kahan BD, Light JA, et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. Am J Kidney Dis. 1999;33(1):150-60.
12. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. Kidney Int. 2004;65(6):2360-70.
13. Klein CL, Brennan DC. C4d staining in renal allografts and treatment of antibody mediated rejection: UpToDate; 2009 [26 May, 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/c4d-staining-in-renal-allografts-and-treatment-of-antibody-mediated-rejection.
14. Szczech LA, Berlin JA, Feldman HI. The effect of antilymphocyte induction therapy on renal allograft survival. A meta-analysis of individual patient-level data. Anti-Lymphocyte Antibody Induction Therapy Study Group. Ann Intern Med. 1998;128(10):817-26.
15. Cardella CJ, Cattran D, Fenton SA, Albert S, Robinette M, Cole E. Induction therapy with rabbit antithymocyte sera reduces rejection episodes in immunologically low-risk living donor renal transplant recipients. Transplant Proc. 1997;29(7A):29S-31S.

16. Matas AJ, Kandaswamy R, Gillingham KJ, McHugh L, Ibrahim H, Kasiske B, et al. Prednisone-free maintenance immunosuppression-a 5-year experience. Am J Transplant. 2005;5(10):2473-8.
17. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. Steroid-free maintenance immunosuppression in kidney transplantation: is it time to consider it as a standard therapy? Kidney Int. 2009;76(8):825-30.
18. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, Legendre C, Rizzo G, Salvadori M, et al. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients. Transplantation. 2001;72(7):1261-7.
19. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. BioDrugs. 2010;24(1):55-76.
20. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study G. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. N Engl J Med. 2006;355(19):1967-77.
21. Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus antithymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. Transplantation. 2004;78(4):584-90.
22. Agha IA, Rueda J, Alvarez A, Singer GG, Miller BW, Flavin K, et al. Short course induction immunosuppression with thymoglobulin for renal transplant recipients. Transplantation. 2002;73(3):473-5.
23. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. Transplantation. 2003;76(5):798-802.
24. Wong W, Agrawal N, Pascual M, Anderson DC, Hirsch HH, Fujimoto K, et al. Comparison of two dosages of thymoglobulin used as a short-course for induction in kidney transplantation. Transpl Int. 2006;19(8):629-35.
25. Stevens RB, Mercer DF, Grant WJ, Freifeld AG, Lane JT, Groggel GC, et al. Randomized trial of single-dose versus divided-dose rabbit anti-thymocyte globulin induction in renal transplantation: an interim report. Transplantation. 2008;85(10):1391-9.
26. Schroeder TJ, First MR, Mansour ME, Alexander JW, Penn I. Prophylactic use of OKT3 in immunologic high-risk cadaver renal transplant recipients. Am J Kidney Dis. 1989;14(5 Suppl 2):14-8.
27. Opelz G. Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. Collaborative Transplant Study. Transplantation. 1995;60(11):1220-4.
28. Hricik DE, Zarconi J, Schulak JA. Influence of low-dose cyclosporine on the outcome of treatment with OKT3 for acute renal allograft rejection. Transplantation. 1989;47(2):272-7.
29. Norman DJ, Shield CF, 3rd, Henell KR, Kimball J, Barry JM, Bennett WM, et al. Effectiveness of a second course of OKT3 monoclonal anti-T cell antibody for treatment of renal allograft rejection. Transplantation. 1988;46(4):523-9.
30. Broeders N, Wissing KM, Crusiaux A, Kinnaert P, Vereerstraeten P, Abramowicz D. Mycophenolate mofetil, together with cyclosporin A, prevents anti-OKT3 antibody response in kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 1998;9(8):1521-5.
31. Shah S, Collett D, Johnson R, Thuraisingham RC, Raftery MJ, Rudge CJ, et al. Long-term graft outcome with mycophenolate mofetil and azathioprine: A paired kidney analysis. Transplantation. 2006;82(12):1634-9.
32. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, Ganeva M, Dimitrov BD, Ene-Iordache B, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. Lancet. 2004;364(9433):503-12.
33. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. Transplantation. 2006;81(7):998-1003.
34. Germani G, Pleguezuelo M, Villamil F, Vaghjiani S, Tsochatzis E, Andreana L, et al. Azathioprine in liver transplantation: a reevaluation of its use and a comparison with mycophenolate mofetil. Am J Transplant. 2009;9(8):1725-31.
35. Celik MR, Lederer DJ, Wilt J, Eser D, Bacchetta M, D'Ovidio F, et al. Tacrolimus and azathioprine versus cyclosporine and mycophenolate mofetil after lung transplantation: a retrospective cohort study. J Heart Lung Transplant. 2009;28(7):697-703.
36. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Canas E, Gentil MA, Algarra G, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21(3):173-80.

37. Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, Chadban SJ. Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow-up of a randomized trial. Transplantation. 2012;94(2):152-8.
38. Kwon O, Cho JH, Choi JY, Park SH, Kim YL, Kim HK, et al. Long-term outcome of azathioprine versus mycophenolate mofetil in cyclosporine-based immunosuppression in kidney transplantation: 10 years of experience at a single center. Transplant Proc. 2013;45(4):1487-90.
39. Bansal SB, Saxena V, Pokhariyal S, Gupta P, Kher V, Ahlawat R, et al. Comparison of azathioprine with mycophenolate mofetil in a living donor kidney transplant programme. Indian J Nephrol. 2011;21(4):258-63.
40. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, Lesti M, Ganeva M, Gherardi G, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1973-85.
41. Schold JD, Kaplan B. AZA/tacrolimus is associated with similar outcomes as MMF/tacrolimus among renal transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9(9):2067-74.
42. Pham PT, Pham PC. The impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine as adjunctive therapy to cyclosporine on the rates of renal allograft loss due to glomerular disease recurrence. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(7):2965-71.
43. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):CD005632.
44. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. Transplantation. 1992;53(5):1051-6.
45. Elion GB. Nobel Lecture. The purine path to chemotherapy. Biosci Rep. 1989;9(5):509-29.
46. Zimm S, Collins JM, O'Neill D, Chabner BA, Poplack DG. Inhibition of first-pass metabolism in cancer chemotherapy: interaction of 6-mercaptopurine and allopurinol. Clin Pharmacol Ther. 1983;34(6):810-7.
47. Chocair P, Duley J, Simmonds HA, Cameron JS, Ianhez L, Arap S, et al. Low-dose allopurinol plus azathioprine/cyclosporin/prednisolone, a novel immunosuppressive regimen. Lancet. 1993;342(8863):83-4.
48. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes tioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(5):441-6.
49. Ansari A, Elliott T, Baburajan B, Mayhead P, O'Donohue J, Chocair P, et al. Long-term outcome of using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28(6):734-41.
50. Sonoda T, Takahara S, Takahashi K, Uchida K, Ohshima S, Toma H, et al. Outcome of 3 years of immunosuppression with tacrolimus in more than 1,000 renal transplant recipients in japan. Transplantation. 2003;75(2):199-204.
51. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Transplantation. 1997;64(3):436-43.
52. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. BMJ. 2005;331(7520):810.
53. Atkison P, Joubert G, Barron A, Grant D, Paradis K, Seidman E, et al. Hypertrophic cardiomyopathy associated with tacrolimus in paediatric transplant patients. Lancet. 1995;345(8954):894-6.
54. Binet I, Nickeleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalquen P, Gudat F, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. Transplantation. 1999;67(6):918-22.
55. Guerra AA, Jr., Cesar CC, Cherchiglia ML, Andrade EI, de Queiroz OV, Silva GD, et al. Cyclosporine versus tacrolimus in immunosuppressive maintenance regimens in renal transplants in Brazil: survival analysis from 2000 to 2004. Ann Pharmacother. 2010;44(1):192-201.
56. Higgins RM, Hart P, Lam FT, Kashi H. Conversion from tacrolimus to cyclosporine in stable renal transplant patients: safety, metabolic changes, and pharmacokinetic comparison. Transplantation. 2000;69(8):1736-9.
57. Morris RE. Immunopharmacology of new xenobiotic immunosuppressive molecules. Semin Nephrol. 1992;12(4):304-14.
58. Irish W, Arcona S, Gifford RJ, Baillie GM, Cooper M. Enteric-coated mycophenolate sodium versus mycophenolate mofetil maintenance immunosuppression: outcomes analysis of the United Network for Organ Sharing/Organ Procurement and Transplantation Network database. Transplantation. 2010;90(1):23-30.
59. Doria C, Ramirez CB, Frank AM, Vaccino S, Fraser N, Marino IR. Use of enteric-coated mycophenolate sodium in liver transplant patients with intestinal intolerance caused by mycophenolate mofetil. Clin Transplant. 2009;23(6):882-6.

60. Beckebaum S, Armstrong VW, Cicinnati VR, Streit F, Klein CG, Gerken G, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid and its glucuronide metabolites in stable adult liver transplant recipients with renal dysfunction on a low-dose calcineurin inhibitor regimen and mycophenolate mofetil. Ther Drug Monit. 2009;31(2):205-10.
61. Nashan B, Saliba F, Durand F, Barcena R, Herrero JI, Mentha G, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of mycophenolate mofetil in combination with standard-dose or reduced-dose tacrolimus in liver transplant recipients. Liver Transpl. 2009;15(2):136-47.
62. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. Am J Transplant. 2004;4(2):231-6.
63. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. Am J Transplant. 2004;4(2):237-43.
64. Bunnapradist S, Lentine KL, Burroughs TE, Pinsky BW, Hardinger KL, Brennan DC, et al. Mycophenolate mofetil dose reductions and discontinuations after gastrointestinal complications are associated with renal transplant graft failure. Transplantation. 2006;82(1):102-7.
65. Maes BD, Dalle I, Geboes K, Oellerich M, Armstrong VW, Evenepoel P, et al. Erosive enterocolitis in mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. Transplantation. 2003;75(5):665-72.
66. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. Pharmacotherapy. 2004;24(9):1159-76.
67. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. Transplantation. 2005;80(2 Suppl):S254-64.
68. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma. Transplantation. 2004;77(5):760-2.
69. Lebbe C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, Garnier JL, Glotz D, et al. Sirolimus conversion for patients with posttransplant Kaposi's sarcoma. Am J Transplant. 2006;6(9):2164-8.
70. Webster A, Pankhurst T, Rinaldi F, Chapman JR, Craig JC. Polyclonal and monoclonal antibodies for treating acute rejection episodes in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD004756.
71. Harden PN, Hoogendijk-van den Akker JM, Bouwes-Bavinck JN, Proby CM, Hoitsma AJ, Wolterbeck R, et al. Reduced rate of cutaneous squamous cell carcinoma in a randomised, prospective, multi-centre controlled trial of conversion to sirolimus-based immunosuppression: the rescue trial. Transpl Int. 2011;24(S2, LB-O-006):94-5.
72. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD004290.
73. Guerra G, Ciancio G, Gaynor JJ, Zarak A, Brown R, Hanson L, et al. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 2011;22(9):1758-68.
74. US Transplant. Arbor research collaborative fo health; 2010 [26 May, 2014]. Available from: http://www.ustransplant.org/Index.aspx.
75. Gray D, Shepherd H, Daar A, Oliver DO, Morris PJ. Oral versus intravenous high-dose steroid treatment of renal allograft rejection. The big shot or not? Lancet. 1978;1(8056):117-8.
76. Leunissen KM, Kooststra G, Mooy JM, van der Berg-van LP, van Hooff JP. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. Clin Transplant. 1988;2:5-8.
77. Christiaans MH, van Hooff JP. Plasmapheresis and RATG-induced serum sickness. Transplantation. 2006;81(2):296.
78. Schroeder TJ, First MR. Monoclonal antibodies in organ transplantation. Am J Kidney Dis. 1994;23(1):138-47.
79. A randomized clinical trial of OKT3 monoclonal antibody for acute rejection of cadaveric renal transplants. Ortho Multicenter Transplant Study Group. N Engl J Med. 1985;313(6):337-42.
80. Norman DJ, Barry JM, Bennett WM, Leone M, Henell K, Funnell B, et al. The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. Am J Kidney Dis. 1988;11(2):90-3.
81. Chon WJ, Brennan DC. Acute renal allograft rejection: Treatment 2009 [26 May, 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/acute-renal-allograft-rejection-treatment.
82. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. N Engl J Med. 2010;363(15):1451-62.

83. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009;9(5):1099-107.
84. Shah A, Nadasdy T, Arend L, Brennan J, Leong N, Coppage M, et al. Treatment of C4d-positive acute humoral rejection with plasmapheresis and rabbit polyclonal antithymocyte globulin. Transplantation. 2004;77(9):1399-405.
85. White NB, Greenstein SM, Cantafio AW, Schechner R, Glicklich D, McDonough P, et al. Successful rescue therapy with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin for acute humoral renal transplant rejection. Transplantation. 2004;78(5):772-4.
86. Lehrich RW, Rocha PN, Reinsmoen N, Greenberg A, Butterly DW, Howell DN, et al. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in acute humoral rejection: experience in renal allograft transplantation. Hum Immunol. 2005;66(4):350-8.
87. Slatinska J, Honsova E, Burgelova M, Slavcev A, Viklicky O. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. Ther Apher Dial. 2009;13(2):108-12.
88. Faguer S, Kamar N, Guilbeaud-Frugier C, Fort M, Modesto A, Mari A, et al. Rituximab therapy for acute humoral rejection after kidney transplantation. Transplantation. 2007;83(9):1277-80.
89. Vo AA, Lukovsky M, Toyoda M, Wang J, Reinsmoen NL, Lai CH, et al. Rituximab and intravenous immune globulin for desensitization during renal transplantation. N Engl J Med. 2008;359(3):242-51.
90. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation. 2009;87(2):233-42.
91. Theruvath TP, Saidman SL, Mauiyyedi S, Delmonico FL, Williams WW, Tolkoff-Rubin N, et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. Transplantation. 2001;72(1):77-83.
92. Brennan DC, Ramos E. Renal transplantation and the older adult patient: UpToDate; 2013 [26 May 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/renal-transplantation-and-the-older-adult-patient.
93. McDonald RA. Immunosuppression in renal transplantation in children: UpToDate; 2013 [26 May 2014]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/immunosuppression-in-renal-transplantation-in-children.
94. Penn I. Cancers complicating organ transplantation. N Engl J Med. 1990;323(25):1767-9.
95. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant. 2004;4(6):905-13.
96. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. Transplantation. 1993;55(4):742-7.
97. Trofe J, Buell JF, Woodle ES, Beebe TM, Hanaway MJ, First MR, et al. Recurrence risk after organ transplantation in patients with a history of Hodgkin disease or non-Hodgkin lymphoma. Transplantation. 2004;78(7):972-7.
98. Majewski M, Korecka M, Kossev P, Li S, Goldman J, Moore J, et al. The immunosuppressive macrolide RAD inhibits growth of human Epstein-Barr virus-transformed B lymphocytes in vitro and in vivo: A potential approach to prevention and treatment of posttransplant lymphoproliferative disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(8):4285-90.
99. McDonald RA, Smith JM, Ho M, Lindblad R, Ikle D, Grimm P, et al. Incidence of PTLD in pediatric renal transplant recipients receiving basiliximab, calcineurin inhibitor, sirolimus and steroids. Am J Transplant. 2008;8(5):984-9.
100. Kirk AD, Cherikh WS, Ring M, Burke G, Kaufman D, Knechtle SJ, et al. Dissociation of depletional induction and posttransplant lymphoproliferative disease in kidney recipients treated with alemtuzumab. Am J Transplant. 2007;7(11):2619-25.
101. 2007 OPTN / SRTR Annual Report: Transplant Data 1997-2006: United States Department of Health & Human Services; 2007 [May 26, 2014]. Available from: http://www.srtr.org/annual_reports/archives/2007/2007_Annual_Report/default.htm.
102. Gebel HM, Bray RA. Approaches for transplanting the sensitized patient: biology versus pharmacology. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(8):2454-7.
103. Woodward RS, Kutinova A, Schnitzler MA, Brennan DC. Renal graft survival and calcineurin inhibitor. Transplantation. 2005;80(5):629-33.
104. Pascual M, Curtis J, Delmonico FL, Farrell ML, Williams WW, Jr., Kalil R, et al. A prospective, randomized clinical trial of cyclosporine reduction in stable patients greater than 12 months after renal transplantation. Transplantation. 2003;75(9):1501-5.
105. Gebel HM, Bray RA, Nickerson P. Pre-transplant assessment of donor-reactive, HLA-specific antibodies in renal transplantation: contraindication vs. risk. Am J Transplant. 2003;3(12):1488-500.
106. Schiff J, Cole E, Cantarovich M. Therapeutic monitoring of calcineurin inhibitors for the nephrologist. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(2):374-84.
107. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K, Consensus on Neoral CERiTG. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. Transplantation. 2002;73(9 Suppl):S12-8.

108. Thervet E, Pfeffer P, Scolari MP, Toselli L, Pallardo LM, Chadban S, et al. Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. Transplantation. 2003;76(6):903-8.
109. Cole E, Maham N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J, et al. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. Transplantation. 2003;75(12):2086-90.
110. Einecke G, Schutz M, Mai I, Fritsche L, Giessing M, Glander P, et al. Limitations of C2 monitoring in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(7):1463-70.
111. Einecke G, Mai I, Fritsche L, Slowinski T, Waiser J, Neumayer HH, et al. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. Nephrol Dial Transplant. 2004;19(1):215-22.
112. Weir MR, Mulgaonkar S, Chan L, Shidban H, Waid TH, Preston D, et al. Mycophenolate mofetil-based immunosuppression with sirolimus in renal transplantation: a randomized, controlled Spare-the-Nephron trial. Kidney Int. 2011;79(8):897-907.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Azatioprina, Ciclosporina, Micofenolato de mofetila ou de sódio, Sirolimo, Everolimo, Tacrolimo, Imunoglobulina humana

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contraindicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **medicamentos imunossupressores** para o tratamento preventivo ou terapêutico da r**ejeição do transplante renal.**

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis. Fui devidamente esclarecido(a) sobre o fato de que o transplante renal é uma das formas de tratamento, que a diálise é outra e que concordei em submeter-me ao transplante renal.

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes melhoras:

- diminuição das chances de rejeição aguda do transplante;
- diminuição das chances de rejeição crônica do transplante;
- aumento da sobrevida do órgão transplantado.

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

- medicamentos classificados como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): ciclosporina, micofenolato (de mofetila ou de sódio), sirolimo, everolimo, tacrolimo;
- medicamento classificado como categoria D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos): azatioprina;
- aumento do risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer), principalmente com o uso associado destes medicamentos;
- necessidade de dosar os níveis sanguíneos de alguns dos medicamentos;
- **principais reações adversas da azatioprina:** comprometimento dos sistemas hematológico e gastrointestinal, podendo também ocorrer anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, pancreatite, toxicidade para o fígado, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa, reações de hipersensibilidade, predisposição para câncer de pele e de outros órgãos;
- **principais reações adversas da ciclosporina:** disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídios, podendo também ocorrer formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hiperpotassemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada à temperatura, reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia;
- **principais reações adversas da prednisona/prednisolona:** insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera

péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pelos no corpo, espinha, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabete mélito, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipopotassemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas, reações de hipersensibilidade;

- **principais reações adversas do micofenolato (de mofetila ou de sódio):** diarreia, diminuição das células brancas do sangue, infecção generalizada e vômitos, podendo também ocorrer dor no peito, palpitações, pressão baixa, trombose, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, morte súbita, desmaio, ansiedade, depressão, rigidez muscular, formigamentos, sonolência, neuropatia, convulsões, alucinações, vertigens, tremores, insônia, tonturas, queda de cabelo, aumento da quantidade de 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, hipertrofia gengival, 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, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, inchaço, alteração de eletrólitos (hipofosfatemia, hiperpotassemia, hipocloremia), hiperglicemia, hipercolesterolemia, alteração de enzimas hepáticas, febre, dor de cabeça, fraqueza, dor nas costas e no abdômen, pressão alta, falta de ar, tosse;
- **principais reações adversas do sirolimo:** pressão baixa, palpitação, insuficiência cardíaca, desmaios, hemorragias, trombose, microangiopatia trombótica, doença vascular periférica, insônia, tremores, ansiedade, confusão, depressão, tontura, fraqueza ou rigidez muscular, neuropatia, formigamento, sonolência, aumento da quantidade de pelos, espinhas, vermelhidão na pele, coceiras no corpo, ulcerações na pele, arrotos, gases, gastrites, gengivites, inflamação na boca, diarreia, prisão de ventre, náuseas, vômitos, perda de apetite, perda de peso, hipertrofia gengival, alteração de enzimas hepáticas, diminuição das células brancas, vermelhas e das plaquetas do sangue, retardamento na cicatrização, síndrome hemolítico-urêmica, acúmulo de linfa, aumento dos níveis de colesterol e de triglicerídios, alteração de eletrólitos no sangue (cálcio, fósforo, sódio, potássio e magnésio), síndrome de Cushing, diabetes melito, febre, sangramento nasal, toxicidade renal, edema facial, dores no corpo, osteoporose, catarata, alterações visuais;
- **principais reações adversas do everolimo:** leucopenia, hipercolesterolemia, hiperlipemia, hipertrigliceridemia, infecções virais, fúngicas e bacterianas, sepse, trombocitopenia, anemia, coagulopatia, púrpura trombocitopênica trombótica/síndrome hemolítico-urêmica, pressão alta, linfocele, tromboembolia venosa, dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos, acne, complicações de ferimentos cirúrgicos, edema, artralgias. Não se sabe se o medicamento é excretado pelo leite materno. Não há experiência suficiente para recomendar seu uso em crianças e adolescentes. A experiência clínica em indivíduos com mais de 65 anos de idade é limitada. Pacientes em uso de everolimo são mais sucetíveis a desenvolver linfomas e outras doenças malignas, particularmente de pele. Em pacientes com insuficiência hepática, a concentração sanguínea mínima deve ser monitorizada com cautela. Os pacientes devem ser acompanhados quanto ao risco de rabdomiólise e outras adversidades decorrentes do aumento da biodisponibilidade do medicamento. Métodos contraceptivos devem ser utilizados por pacientes de ambos os sexos sob regime imunossupressor até que informações mais conclusivas estejam disponíveis;
- **principais reações adversas do tacrolimo:** tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas e disfunção renal, podendo também ocorrer 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, queda 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;

- **principais reações adversas da imunoglobulina humana:** dor de cabeça, febre, dor muscular, respiração curta e desconforto no tórax;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que estes medicamentos somente podem ser utilizados por mim, comprometendo-me a devolvê-los caso não queira e não possa utilizá-los ou se o tratamento for interrompido. E de que, se o tratamento for suspenso sem orientação médica, corro o risco de perder o transplante e de voltar a necessitar de diálise. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar os medicamentos.

Estou da mesma forma ciente de que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como de medicamento imunossupressor ao longo do meu tratamento.

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento imunossupressor constará de uma combinação dos seguintes medicamentos:

( ) azatioprina
( ) ciclosporina
( ) corticosteroide
( ) micofenolato de mofetila
( ) micofenolato de sódio
( ) sirolimo
( ) tacrolimo
( ) everolimo
( ) imunoglobulina humana

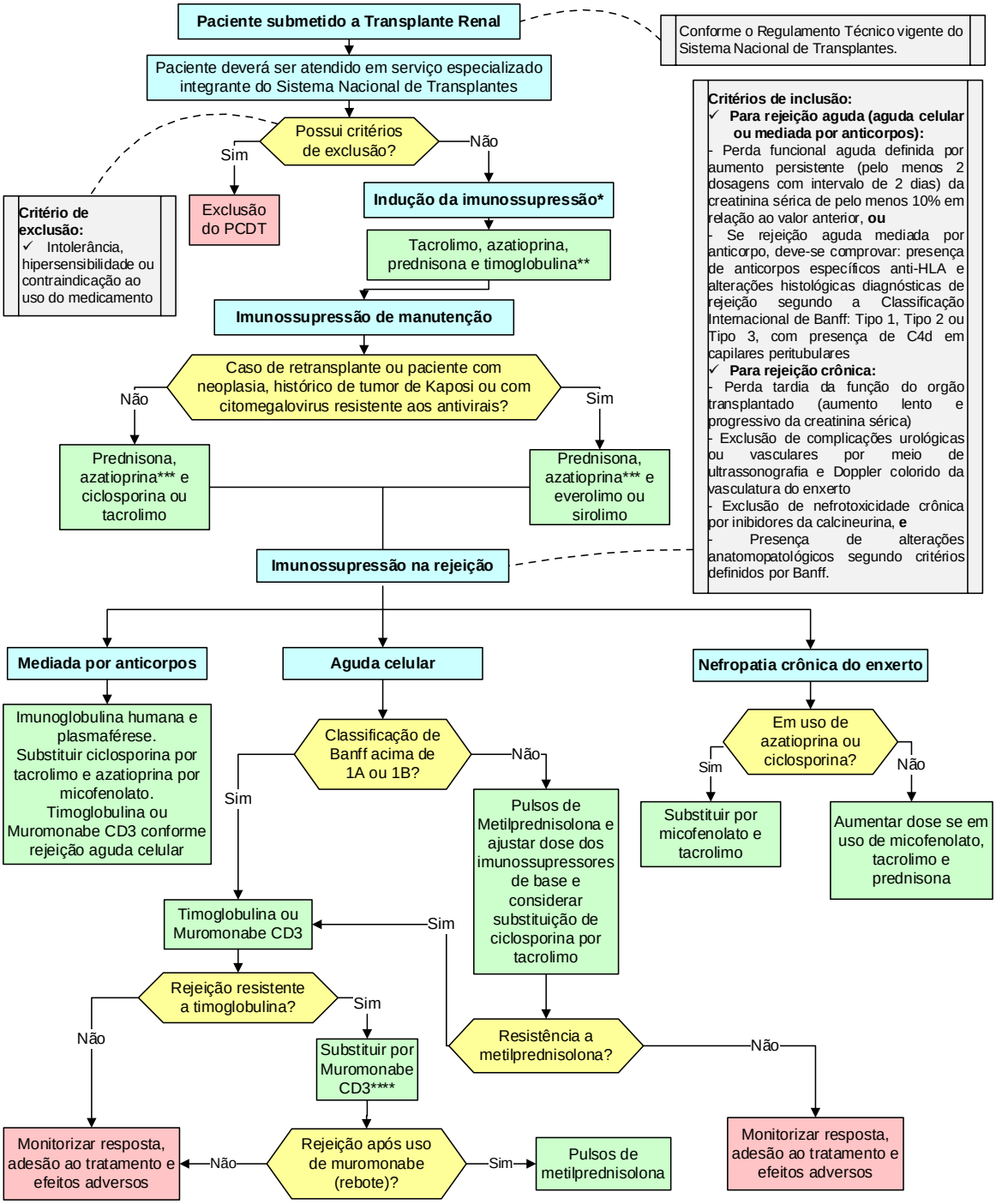
Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:_____		

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

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

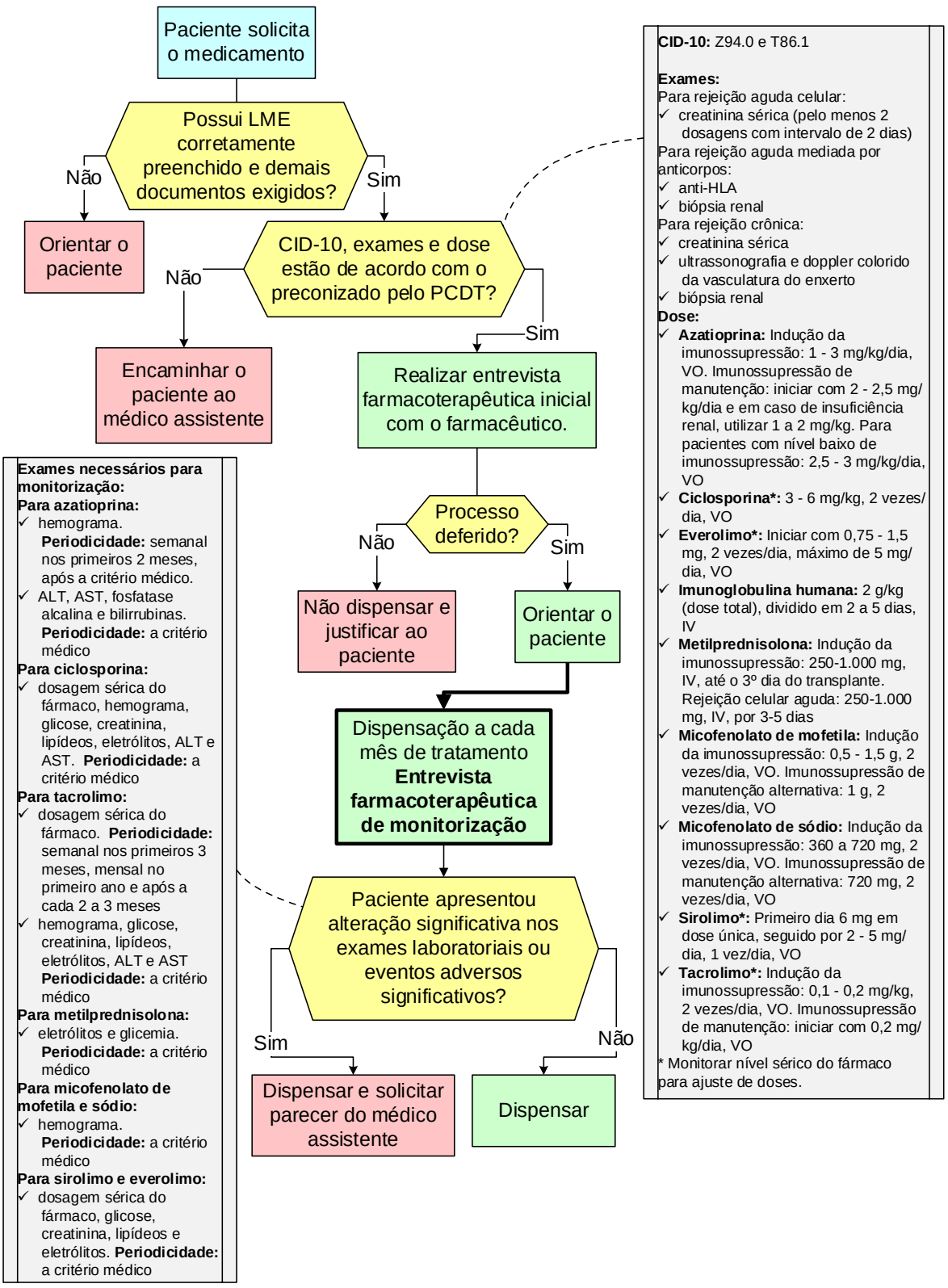
Nota 2: Os seguintes medicamentos integram procedimentos hospitalares da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola), 06.03.02.007-0 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos 200 mg injetável (por frasco-ampola de 10 ml), 06.03.02.008-9 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 100 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 06.03.02.009-7 - Imunoglobulina obtida/coelho antitimócitos humanos 25 mg injetável (por frasco-ampola 0,5 ml), 06.03.08.001-4 – Basiliximabe 20 mg injetável (por frasco ampola), 06.03.08.002-2 Ciclosporina 10 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.003-0 Ciclosporina 100 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.004-9 Ciclosporina 25 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.005-7 Ciclosporina 50 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.012-0 Metilprednisolona 500 mg injetável p/ transplante (por frasco ampola), 06.03.08.013-8 Micofenolato de mofetila 500mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.014-6 Micofenolato de sódio 360mg p/ transplante (por comprimido), 06.03.08.015-4 - Muromonabe CD3 5 mg injetável p/transplante (por frasco ampola de 0,5 ml), 06.03.08.016-2 - Sirolimo 1mg p/ transplante (por drágea), 06.03.08.017-0 - Sirolimo 1mg/ml solução oral p/ transplante (por frasco de 60ml), 06.03.08.018-9 - Sirolimo 2 mg p/ transplante (por drágea), 06.03.08.019-7 Tacrolimo 0,5 mg p/ transplante (frasco-ampola), 06.03.08.020-0 - Tacrolimo 1 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.021-9 - Tacrolimo 5 mg p/ transplante (por cápsula), 06.03.08.022-7 Micofenolato de sódio 180mg p/transplante (por comprimido), 06.03.08.024-3 - Everolimo 0,5 mg para transplante (por comprimido), 06.03.08.025-1 - Everolimo 1 mg para transplante (por comprimido) e 06.03.08.026-0 - Everolimo 0,75 mg para transplante (por comprimido).

Fluxograma de Tratamento
Imunossupressão no transplante renal

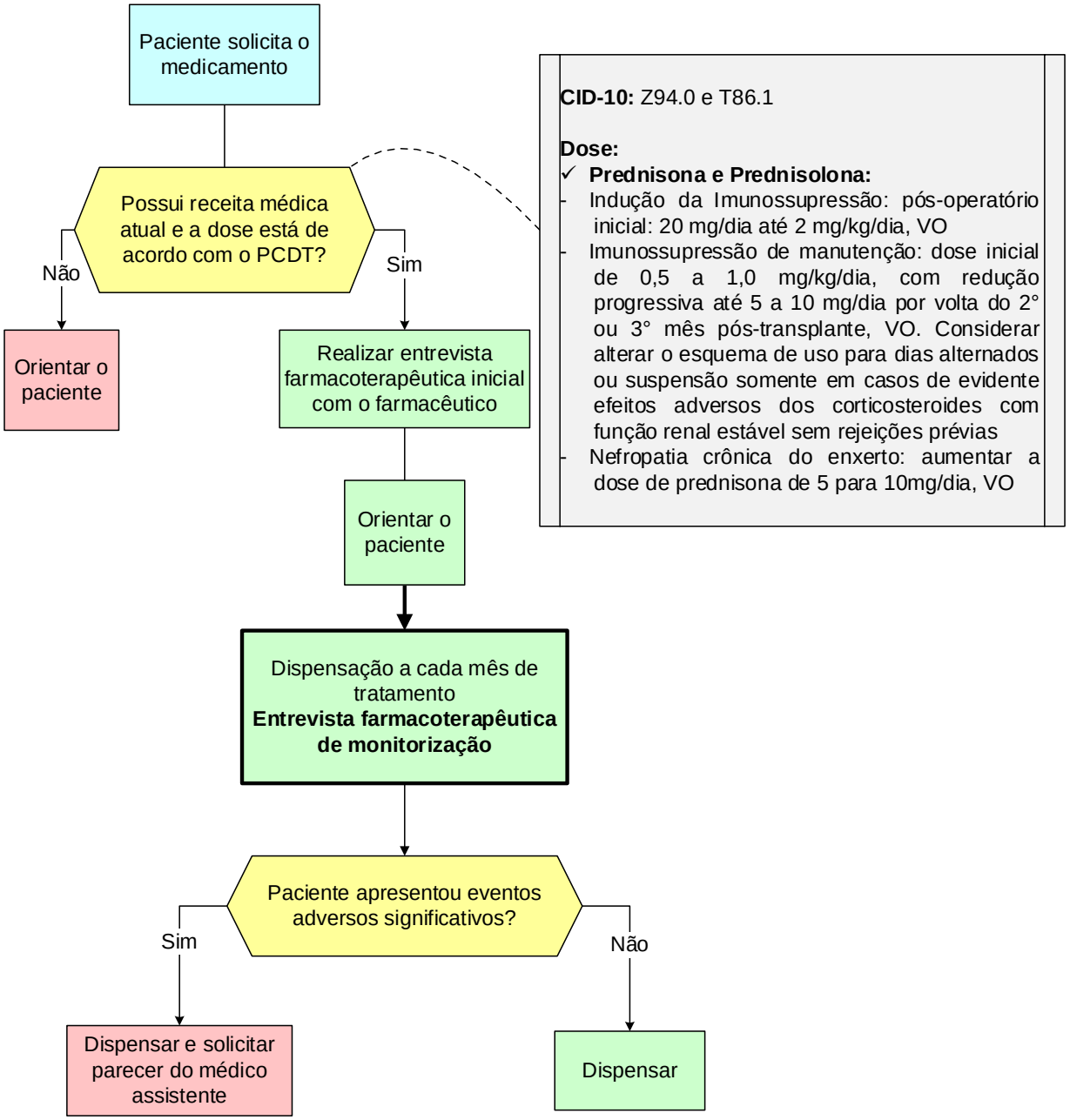


* Recomenda-se que outros tratamentos de suporte sejam realizados paralelamente, como para estrongiloidíase e profilaxia da infecção pelo citomegalovírus.
** Substituir a timoglobulina nos seguintes casos: A) por basiliximabe, nos pacientes que não podem utilizar timoglobulina; B) por muromonabe CD3, em pacientes hipersensibilizados. Nesse caso, utilizar inibidores da calcineurina após o uso de muromonabe CD3.
*** Substituir azatioprina por micofenolato (mofetila ou de sódio) nos casos de intolerância, evidenciada clinicamente por leucopenia intensa e precoce ou, laboratorialmente, pela deficiência da enzima TPMT; nefropatia crônica do enxerto comprovada com dados clínicos e histológicos; ou após rejeições celulares agudas recorrentes, histologicamente comprovadas, ou diante de comprovada rejeição mediada por anticorpos.
**** Considerar a reutilização de muromonabe para tratamento de rejeição aguda recorrente no caso desta se manifestar nos primeiros 3 meses pós-transplante e com título de anticorpos antirratos (HAMA – human anti-mouse antibodies) inferior a 1/100.

Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Ciclosporina, Everolimo, Imonoglobulina humana, Metilprednisolona, Micofenolato de mofetila, Micofenolato de sódio, Sirolimo e Tacrolimo
Imunossupressão no transplante renal



Fluxograma de Dispensação de Prednisona e Prednisolona
Imunossupressão no transplante renal



Ficha Farmacoterapêutica
Imunossupressão no transplante renal

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço:_____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Qual a data do transplante?_____

2.2 Medicamentos utilizados na indução da imunossupressão:
_____
_____
_____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais?_____
_____

2.4 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

PARA AZATIOPRINA

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
AST							
ALT							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							

PARA CICLOSPORINA OU TACROLIMO

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Glicemia de jejum							
Creatinina							
Colesterol total							
Triglicerídeos							
Eletrólitos (Na, K)							
AST							
ALT							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
Nível sérico do fármaco							

	7° mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista						
Data realizada						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						
Glicemia de jejum						
Creatinina						
Colesterol total						
Triglicerídeos						
Eletrólitos (Na, K)						
AST						
ALT						
Fosfatase alcalina						
Bilirrubinas						
Nível sérico do fármaco						

Para precursores do ácido micofenólico

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data prevista							
Data realizada							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							

	7° mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista						
Data realizada						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						

Para sirolimo e everolimo

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data prevista							
Data realizada							
Glicemia de jejum							
Creatinina							
Colesterol total							
Triglicerídeos							
Eletrólitos (Na, K)							

	7° mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista						
Data realizada						
Glicemia de jejum						
Creatinina						
Colesterol total						
Triglicerídeos						
Eletrólitos (Na, K)						

3.1 **Para azatioprina:** leucócitos totais abaixo de 3.000/mm^3 ?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente para o médico assistente. Aconselha-se a suspender o medicamento. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.2 Apresentou alteração significativa de algum exame laboratorial?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose, suspensão ou troca do medicamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.3.1

3.3.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente

Imunossupressão em transplante renal

☐ **Azatioprina** ☐ **Ciclosporina** ☐ **Micofenolato de mofetila**
☐ **Micofenolato de sódio** ☐ **Tacrolimo** ☐ **Sirolimo** ☐ **Everolimo**
☐ **Prednisona** ☐ **Prednisolona**

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- Quando um transplante de órgão (como o rim) 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, drágeas ou cápsulas sem mastigar ou abrir com ajuda de um líquido.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Azatioprina, prednisona e prednisolona:** tome durante ou após as refeições.
- **Micofenolato de mofetila/sódio:** tome de estômago vazio (antes das refeições ou 2 horas após).
- **Tacrolimo, sirolimo e everolimo:** tome sempre da mesma forma, com ou sem alimentos, de modo a reduzir a sua variabilidade de absorção.
- **Ciclosporina**: controle a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.

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, vômitos, diarreia, perda de apetite, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas comunique-se com o médico ou farmacêutico.

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

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite exposição prolongada ao sol durante o uso do medicamento.
- Faça revisões periódicas com o dentista e oftalmologista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso dos medicamentos.
- Estes medicamentos podem causar problemas ao feto. Por isso, se engravidar comunique imediatamente ao 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.
- **Ciclosporina, prednisona e prednisolona:** verifique sua pressão arterial regularmente, antes do início do tratamento e durante o tratamento. Em caso de alteração persistente nas medidas da pressão arterial, converse com seu médico.

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

9 EM CASO DE DÚVIDAS

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

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

Lúpus eritematoso sistêmico

Portaria SAS/MS nº 100, de 7 de fevereiro de 2013, retificada em 22 de março de 2013.

1 Metodologia de busca e avaliação da literatura

A revisão da literatura foi realizada até 15/06/2011 nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os unitermos "*Lupus Erythematosus, Systemic*" [*Mesh*] *AND* "*Therapeutics*" [*Mesh*] e limitando-se a estudos em humanos, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, e aos tipos ensaio clínico randomizado e metanálise, foram encontrados 151 artigos, os quais foram revisados individualmente e incluídos aqueles que abordavam medicamentos comercializados no Brasil e com desfechos relevantes, no total de 87 artigos.

Foi também pesquisada a biblioteca Cochrane com os mesmos unitermos e foram encontradas 9 referências, sendo utilizadas 3 revisões sistemáticas para elaboração deste Protocolo.

Além disso, foram revisadas as referências dos estudos incluídos, capítulos de livros-texto e estudos conhecidos pelos autores e o *UpToDate*, versão 19.2.

2 Introdução

Lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada pela produção de autoanticorpos, formação e deposição de imunocomplexos, inflamação em diversos órgãos e dano tecidual. Sua etiologia permanece ainda pouco conhecida, porém sabe-se da importante participação de fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos para o surgimento da doença. As características clínicas são polimórficas, e a evolução costuma ser crônica, com períodos de exacerbação e remissão. A doença pode cursar com sintomas constitucionais, artrite, serosite, nefrite, vasculite, miosite, manifestações mucocutâneas, hemocitopenias imunológicas, diversos quadros neuropsiquiátricos, hiperatividade reticuloendotelial e pneumonite. (1)

LES afeta indivíduos de todas as raças, sendo 9 a 10 vezes mais frequente em mulheres durante a idade reprodutiva. (2, 3) A incidência estimada em diferentes locais do mundo é de aproximadamente 1 a 22 casos para cada 100.000 pessoas por ano, e a prevalência pode variar de 7 a 160 casos para cada 100.000 pessoas. (3-6) No Brasil, estima-se uma incidência de LES em torno de 8,7 casos para cada 100.000 pessoas por ano, de acordo com um estudo epidemiológico realizado na região Nordeste. (7)

A mortalidade dos pacientes com LES é cerca de 3 a 5 vezes maior do que a da população geral e está relacionada a atividade inflamatória da doença, especialmente quando há acometimento renal e do sistema nervoso central (SNC), a maior risco de infecções graves decorrentes da imunossupressão e, tardiamente, às complicações da própria doença e do tratamento, sendo a doença cardiovascular um dos mais importantes fatores de morbidade e mortalidade dos pacientes. (8-13)

Fadiga é uma das queixas mais prevalentes do LES em atividade. Febre, geralmente moderada e com resposta rápida ao glicocorticoide (GC), é verificada na maioria dos pacientes no momento do diagnóstico. Mialgias, perda de peso e linfadenopatia reacional periférica podem ser comumente encontradas nos pacientes com LES. (14) O envolvimento articular é a manifestação mais frequente, depois dos sintomas constitucionais, sendo detectado em mais de 90% dos pacientes durante a evolução da doença. (1) Necrose asséptica de múltiplas articulações, principalmente da cabeça do fêmur, pode ocorrer, particularmente nos pacientes em uso de GC em dose elevada por longos períodos. (15) Perda de massa óssea com aumento do

Consultores: Odirlei André Monticielo, Luiz Roberto de Fraga Brusch, João Carlos Tavares Brenol, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ivan Ricardo Zimmermann, Mileine Mosca e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

risco de osteoporose e fraturas geralmente está associada com uso crônico de GC e deficiência de vitamina D decorrente da baixa exposição solar. (16, 17)

As lesões de pele são comuns e podem ser variadas. A maioria dos pacientes apresenta fotossensibilidade após exposição à radiação solar ou artificial (lâmpadas fluorescentes ou halógenas). A clássica lesão em asa de borboleta, caracterizada por eritema malar e no dorso do nariz, preservando o sulco nasolabial, é identificada em menos de 50% dos casos. (18) Úlceras orais e nasais, em geral indolores, são achados em cerca de um terço dos pacientes. As lesões do lúpus discoide manifestam-se por placas eritematosas cobertas por uma escama aderente, envolvendo comumente o couro cabeludo, as orelhas, a face e o pescoço. Inicialmente, essas lesões são hiperpigmentadas e evoluem com uma área central atrófica, com ausência de pelos. (18)

Neste Protocolo, o lúpus discoide é abordado como uma forma de manifestação cutânea associada ao LES, sendo a sua forma isolada, sem manifestações sistêmicas, considerada uma doença dermatológica.

No lúpus cutâneo subagudo, as lesões são simétricas, superficiais, não cicatriciais, localizadas em áreas fotoexpostas. Elas iniciam como pequenas pápulas eritematosas, progredindo para lesões anulares policíclicas ou papuloescamosas (psoriasiformes) e costumam cursar com a presença do anticorpo anti-Ro/SSA. (18) O fenômeno de Raynaud, caracterizado por alterações vasculares (vasoconstrição e vasodilatação) que determinam mudança na coloração das extremidades (palidez, cianose e rubor), está presente em cerca de 16% a 40% dos pacientes e geralmente se associa com estresse emocional ou frio. (14) Na experiência clínica, alopecia, geralmente difusa ou frontal, é um achado frequente, constituindo-se em um bom marcador de agudização do LES.

Pericardite é a manifestação cardíaca mais comum, podendo ser clínica ou subclínica, e ocorre em até 55% dos pacientes. (19) O derrame pericárdico geralmente é pequeno e detectável apenas por ecocardiografia, raramente evoluindo para tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva. Miocardite está frequentemente associada a pericardite, ocorrendo em cerca de 25% dos casos. Acometimento valvar é frequentemente detectado por ecocardiografia e o espessamento valvar é a alteração mais encontrada. Endocardite de Libman-Sacks caracteriza-se por lesões verrucosas, localizadas especialmente nas valvas aórtica e mitral, sendo descritas em até 43% dos pacientes. (20) Geralmente, apresenta um curso clínico silencioso, podendo, em raros casos, evoluir com eventos tromboembólicos e endocardite infecciosa. Episódios tromboembólicos também podem estar associados à presença de anticorpos antifosfolipídios e ao uso crônico de GC ou de anticoncepcional oral. (21) Doença arterial coronariana, outra manifestação muito importante, está relacionada com processo acelerado de aterogênese e com morbidade e mortalidade precoces. (22)

Envolvimento pulmonar ou pleural ocorre em cerca de 50% dos pacientes. A manifestação mais comum é pleurite com derrame de pequeno a moderado volume, geralmente bilateral; menos comumente, hipertensão pulmonar e pneumonite lúpica. A hipertensão pulmonar geralmente é de intensidade leve a moderada, ocorrendo em 12% a 23% dos casos. O quadro agudo de pneumonite cursa com febre, tosse, hemoptise, pleurisia e dispneia, detectada em até 10% dos pacientes. (23) Mais raramente, encontram-se síndrome do pulmão encolhido e hemorragia alveolar aguda. (24, 25)

Manifestações de doença renal ocorrem em cerca de 50% dos pacientes, sendo hematúria e proteinúria persistentes os achados mais observados. Nefrite lúpica pode cursar com síndrome nefrítica ou nefrótica, consumo de complementos, positivação do anti-DNA nativo e, nas formas mais graves, trombocitopenia e perda de função renal. (1)

Sintomas neuropsiquiátricos podem ocorrer nos pacientes com LES, sendo possível dividi-los em eventos primários (danos imunomediados no SNC) e secundários (repercussão da doença em outros órgãos ou complicações terapêuticas). O espectro clínico do lúpus neuropsiquiátrico inclui síndrome cerebral orgânica, psicose, quadros depressivos, *deficits* funcionais, acidentes vasculares encefálicos, neuropatias periféricas, neuropatias cranianas, mielite transversa e convulsões (26). Convulsão e psicose podem constituir-se na primeira manifestação isolada da doença. (1)

A atividade da doença pode ser avaliada pela combinação de anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Existem vários índices com sensibilidade semelhante (27) para avaliar a atividade da doença, tais como: SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (28, 29) (Anexo), SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*) (30) e BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*). (31) A detecção de lesão irreversível ou sequela decorrente da doença pode ser medida por meio do SLICC/ACR DAMAGE INDEX (SLICC/ACR: *Systemic Lupus International Colaborating Clinics/ American College of Rheumatology*) (32).

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

3 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-10)

- L93.0 Lúpus discóide
- L93.1 Lúpus cutâneo subagudo
- M32.1 Lúpus eritematoso disseminado (sistêmico) com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M32.8 Outras formas de lúpus eritematoso disseminado (sistêmico)

4 Diagnóstico

Para o diagnóstico de LES, é fundamental a realização de anamnese e exame físico completos e de alguns exames laboratoriais que podem auxiliar na detecção de alterações clínicas da doença, a saber:

- hemograma completo com contagem de plaquetas;
- contagem de reticulócitos;
- teste de Coombs direto;
- velocidade de hemossedimentação (VHS);
- proteína C reativa;
- eletroforese de proteínas;
- aspartato-aminotransferase (AST/TGO);
- alanina-aminotransferase (ALT/TGP);
- fosfatase alcalina;
- bilirrubinas total e frações;
- desidrogenase láctica (LDH);
- ureia e creatinina;
- eletrólitos (cálcio, fósforo, sódio, potássio e cloro);
- exame qualitativo de urina (EQU);
- complementos (CH50, C3 e C4);
- albumina sérica;
- proteinúria de 24 horas;
- VDRL; e
- avaliação de autoanticorpos (FAN, anti-DNA nativo, anti-Sm, anticardiolipina IgG e IgM, anticoagulante lúpico, anti-La/SSB, anti-Ro/SSA e anti-RNP).

A solicitação dos exames deve basear-se na avaliação clínica de cada paciente. Nos critérios de classificação da doença, encontram-se algumas das alterações que podem ser observadas nos exames. Em casos de alteração, a conduta é definida pelo médico assistente, que deve ser capacitado para o tratamento desta doença.

O diagnóstico é estabelecido a partir da presença de pelo menos 4 dos 11 critérios de classificação, em qualquer momento da vida dos pacientes, propostos pelo *American College of Rheumatology* (ACR) em 1982 (33) e revisados em 1997, (34) aceitos universalmente, conforme descritos abaixo.

1. Eritema malar: eritema fixo, plano ou elevado nas eminências malares, tendendo a poupar a região nasolabial.
2. Lesão discoide: lesão eritematosa, infiltrada, com escamas queratóticas aderidas e tampões foliculares, que evolui com cicatriz atrófica e discromia.
3. Fotossensibilidade: eritema cutâneo resultante de reação incomum ao sol, por história do paciente ou observação do médico.
4. Úlcera oral: ulceração oral ou nasofaríngea, geralmente não dolorosa, observada pelo médico.
5. Artrite: artrite não erosiva envolvendo 2 ou mais articulações periféricas, caracterizada por dor à palpação, edema ou derrame.

6. Serosite: a) pleurite – história convincente de dor pleurítica ou atrito auscultado pelo médico ou evidência de derrame pleural; ou b) pericardite – documentada por eletrocardiografia ou atrito ou evidência de derrame pericárdico.
7. Alteração renal: a) proteinúria persistente de mais de 0,5 g/dia ou acima de 3+ (+++) se não quantificada; ou b) cilindros celulares – podem ser hemáticos, granulares, tubulares ou mistos.
8. Alteração neurológica: a) convulsão – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrolíticos); ou b) psicose – na ausência de fármacos implicados ou alterações metabólicas conhecidas (por exemplo, uremia, cetoacidose, distúrbios hidroeletrolíticos).
9. Alterações hematológicas: a) anemia hemolítica com reticulocitose; ou b) leucopenia de menos de 4.000/mm^3 em duas ou mais ocasiões; ou c) linfopenia de menos de 1.500/mm^3 em duas ou mais ocasiões; ou d) trombocitopenia de menos de 100.000/mm^3 na ausência de uso de fármacos causadores.
10. Alterações imunológicas: a) presença de anti-DNA nativo; ou b) presença de anti-Sm; ou c) achados positivos de anticorpos antifosfolipídios baseados em concentração sérica anormal de anticardiolipina IgG ou IgM, em teste positivo para anticoagulante lúpico, usando teste-padrão ou em VDRL falso-positivo, por pelo menos 6 meses e confirmado por FTA-Abs negativo.
11. Anticorpo antinuclear (FAN): título anormal de FAN por imunofluorescência ou método equivalente em qualquer momento, na ausência de fármacos sabidamente associados ao lúpus induzido por fármacos.

Embora FAN esteja presente em mais de 95% dos pacientes com a doença ativa, o teste apresenta baixa especificidade. Títulos de FAN acima de 1:80 são considerados significativos. (35) Nos casos com pesquisa de FAN negativa, particularmente com lesões cutâneas fotossensíveis, recomenda-se a realização da pesquisa de anticorpos anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. Anticorpos anti-DNA nativo e anticorpos anti-Sm são considerados testes específicos, mas têm baixa sensibilidade. A presença de anticorpos tem valor clínico quando ocorrer em pacientes com manifestações compatíveis com o diagnóstico de LES.

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento todos os pacientes com o diagnóstico confirmado de LES, segundo os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* (ACR).

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento os paciente que fizerem uso de um dos seguintes medicamentos:

- cloroquina e hidroxicloroquina: uso concomitante de primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- azatioprina: imunossupressão (aids, linfoma e outros), infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, neoplasia maligna em atividade, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- ciclosporina: imunossupressão (aids, linfoma e outros), insuficiência renal crônica, neoplasia maligna em atividade, gestação, lactação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não controlada, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- ciclofosfamida: imunossupressão (aids, linfoma e outros), neoplasia maligna em atividade, infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- danazol: doença hepática, renal ou cardíaca grave, porfiria, sangramento uterino anormal, gestação, lactação, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- metilprednisolona, dexametasona, betametasona e prednisona: úlcera péptica ativa, infecção ativa, tuberculose, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- metotrexato: gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose, hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula;
- talidomida: mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos, gestação, neuropatia periférica e hipersensibilidade ao medicamento ou aos componentes da fórmula.

7 CASOS ESPECIAIS

Lúpus induzido por medicamentos ("lúpus droga relacionado" - LDR)

As manifestações clínicas surgem após a administração de medicamentos, sendo hidralazina e procainamida os mais frequentemente envolvidos. Recentemente, têm sido descritos casos tratados com agentes anti-TNF. Os sintomas podem ser semelhantes aos de LES, havendo comprometimento cutâneo, musculoesquelético, sintomas constitucionais e serosites. Raramente ocorrem alterações hematológicas graves, acometimento neuropsiquiátrico ou renal. Caracteriza-se pela presença de anticorpos anti-histona. As manifestações desaparecem com a retirada do fármaco desencadeante. (36) O tratamento envolve uso de medicamentos para o controle dos sintomas, como analgésicos comuns e anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e, em casos refratários, glicocorticoides, como a prednisona em dose de 0,5 mg/kg/dia até a resolução do quadro clínico.

Lúpus na gestação

Mulheres lúpicas geralmente têm fertilidade preservada. Durante a gestação, as complicações obstétricas são maiores, assim como o risco de exacerbação da doença, especialmente no puerpério. O prognóstico é melhor para ambos, mãe e feto, quando a doença está em remissão há pelo menos 6 meses antes da concepção. Durante a gestação, há maior prevalência de pré-eclâmpsia, eclâmpsia, sofrimento fetal e morte fetal, principalmente em mulheres com nefrite lúpica e presença de anticorpos antifosfolipídios. (37) O tratamento pode ser realizado com GC e antimaláricos, nas doses indicadas no item esquema de administração, além de todos os cuidados e orientações recomendadas para os demais pacientes com LES. Imunossupressores geralmente são contraindicados durante a gestação.

Lúpus neonatal

É uma condição clínica caracterizada por graus variados de bloqueio cardíaco fetal, trombocitopenia, alterações hepáticas e cutâneas relacionados com a passagem transplacentária de autoanticorpos maternos, especialmente anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. (38) O tratamento do bloqueio cardíaco fetal depende da gravidade e é realizado com GC que atravessem a barreira placentária, tais como dexametasona ou betametasona, em doses que variam de acordo com a gravidade. As demais manifestações tendem a ser leves e geralmente estarão resolvidas até o 6º mês de vida da criança.

8 TRATAMENTO

8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO (2, 39, 40)

O tratamento do LES envolve inicialmente medidas gerais, listadas a seguir.

- Prestar aconselhamento, suporte e orientação por meio de tratamento multidisciplinar para o paciente e seus familiares, informar sobre a doença e sua evolução, possíveis riscos e recursos disponíveis para diagnóstico e tratamento; transmitir otimismo e motivação para estimular a adesão ao tratamento e o cumprimento dos projetos de vida.
- Realizar orientação dietética para prevenção e controle de osteoporose, dislipidemia, obesidade e hipertensão arterial sistêmica (HAS); dar preferência para uma dieta balanceada, com baixo teor de sal, carboidratos e lipídios, especialmente nos usuários crônicos de GC; considerar a suplementação de cálcio e de vitamina D para todos os pacientes.
- Estimular a realização de exercícios físicos regulares aeróbicos para melhorar e manter o condicionamento físico dos pacientes; evitar exercícios nos períodos de importante atividade sistêmica da doença.
- Adotar proteção contra luz solar e outras formas de irradiação ultravioleta, por meio de barreiras físicas, como roupas com mangas longas, gola alta e uso de chapéus; evitar exposição direta ou indireta ao sol e a lâmpadas fluorescentes ou halógenas.
- Realizar avaliação ginecológica anual, com exame clínico das mamas e do colo do útero para detecção de displasia cervical causada por HPV.
- Realizar avaliação oftalmológica a cada 6 a 12 meses, especialmente para pacientes em uso de antimaláricos.

- Realizar consulta odontológica periódica para preservação da saúde oral.
- Realizar vacinação anual contra o vírus da gripe e vacinação pneumocócica a cada 5 anos. Em pacientes com LES e em uso de imunossupressores, devem-se evitar vacinas com vírus vivos atenuados.
- Suspender o tabagismo.
- Receber orientações a respeito da anticoncepção. Havendo necessidade do uso de anticoncepcionais orais, dar preferência para os sem ou com baixa dose de estrogênio. Não é aconselhado o uso de anticoncepcionais orais em pacientes com LES e história de doença cardiovascular ou risco aumentado para a ocorrência de fenômenos tromboembólicos. Recomenda-se evitar a concepção nos períodos de atividade da doença ou durante o tratamento com medicamentos contraindicados na gestação.
- Realizar teste cutâneo para tuberculose (reação de Mantoux) antes da introdução dos medicamentos imunossupressores e quimioprofilaxia com isoniazida para pacientes com infecção latente, de acordo com as normas do Ministério da Saúde para o diagnóstico e tratamento da Tuberculose.
- Realizar investigação sorológica para hepatite B, hepatite C e HIV antes do início do tratamento.
- Realizar tratamento empírico com anti-helmíntico para estrongiloidíase antes de iniciar o uso dos medicamentos imunossupressores.
- Realizar controle e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares, tais como diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade.

8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Entre os medicamentos utilizados podem ser citados os antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina) e os GCs, independentemente do órgão ou sistema afetado pela doença. Em ensaio clínico randomizado, o uso de hidroxicloroquina (HCQ), foi comparado com o de placebo em pacientes com atividade leve avaliada pelo escore SLEDAI. (41) Os pacientes tratados com HCQ desenvolveram, no final do seguimento, menos artrite. Não foram observadas diferenças significativas para serosite, lesões cutâneas ou febre. O risco relativo de exacerbação grave do LES que necessitou exclusão do paciente do estudo foi 6,1 vezes maior no grupo placebo, não havendo diferença entre as alterações da dose de GC utilizada entre os grupos. Uma nova análise desses pacientes foi realizada após 3 anos de seguimento. (42) Dos pacientes randomizados, 50% do grupo placebo e 28% do grupo HCQ tiveram pelo menos uma reativação caracterizada pelo uso de GC sistêmico ou imunossupressores, ou aumento de 10 mg/dia de prednisona ou equivalente. Não houve diferença entre os grupos no tempo decorrido até a reativação.

Em outro estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado com 23 pacientes e 12 meses de seguimento, observou-se que pacientes em uso de difosfato de cloroquina ao final do estudo estavam usando dose de prednisona significativamente menor e apresentavam escores de SLEDAI significativamente menores do que o grupo placebo. O risco de reativação da doença foi 4,6 vezes maior no grupo placebo quando comparado ao em uso de difosfato de cloroquina. (43)

Os glicocorticoides (GC) são os fármacos mais utilizados no tratamento de LES, e as doses diárias variam de acordo com a gravidade de cada caso. Tendo prednisona como padrão pela via oral, as doses podem ser divididas em: (44)

- dose baixa: 0,125 mg/kg/dia;
- dose moderada: 0,125-0,5 mg/kg/dia;
- dose alta: 0,6-1 mg/kg/dia;
- dose muito alta: 1-2 mg/kg/dia;
- pulsoterapia com GC: aplicação endovenosa de metilprednisolona (15-20 mg/kg/dia) até 1.000 mg/dia, administrada em 1 hora, habitualmente por 3 dias consecutivos.

Esquemas usuais de prednisona utilizados em pacientes com LES também podem ser ajustados da seguinte maneira: (44)

- dose baixa: menos de 7,5 mg/dia
- dose moderada: 7,5-30 mg/dia
- dose alta: 30-10 mg/dia
- dose muito alta: mais de 100 mg/dia
- pulsoterapia com GC: aplicação endovenosa de metilprednisolona 500-1.000 mg/dia, administrada em 1 hora, habitualmente por 3 dias consecutivos.

Os GC apresentam inúmeros efeitos colaterais e, por isso, devem ser utilizados na menor dose

efetiva para o controle da atividade da doença e, assim que possível, reduzidos gradualmente até a suspensão. Para pacientes em uso de antimaláricos e que não conseguem atingir a dose de manutenção de prednisona até 7,5 mg/dia, há indicação de associação de outro medicamento para poupar GC. Azatioprina (AZA) e metotrexato (MTX) têm comprovada ação poupadora de GC. (45, 46)

Nas demais situações, o tratamento medicamentoso depende da extensão e da gravidade da doença, considerando os órgãos e sistemas acometidos.

8.3 Manifestações cutâneas

O tratamento dependerá da extensão e da gravidade do comprometimento cutâneo. Recomenda-se aos pacientes a não exposição ao sol devido à relação entre radiação UV-B e fotossensibilidade e outras lesões cutâneas do LES. O uso de GC tópico, como dexametasona, para lesões isoladas também pode ser considerado. As lesões do lúpus cutâneo subagudo costumam responder bem ao uso de antimaláricos isolados ou em combinação com terapia tópica. (47) Para os pacientes com lesões cutâneas disseminadas, recomenda-se o uso de GC sistêmico em associação com imunossupressores. Revisão sistemática do grupo Cochrane avaliou a eficácia e a segurança do uso de AZA, HCQ, clofazimina, dapsona, sais de ouro, MTX, alfainterferona, fenitoína, retinoides, sulfasalazina, bloqueadores da calcineurina tópicos (pimecrolimo e tacrolimo), agentes biológicos (etanercepte, efalizumabe, infliximabe e rituximabe) e talidomida nos pacientes com lúpus discoide. (48) HCQ e acitretina mostraram-se eficazes em aproximadamente 50% dos pacientes, embora tais medicamentos não tenham sido testados contra placebo nesta situação. Além disso, efeitos adversos foram mais frequentes e mais graves com o uso da acitretina. Não havendo evidências científicas suficientes na literatura atual que embasem o uso dos outros medicamentos avaliados nessa revisão para a manifestação de lúpus discoide, a hidroxicloroquina (HCQ) deve ser o medicamento utilizado como primeira escolha. Nos pacientes que apresentam manifestações cutâneas refratárias a GC e a antimaláricos, pode-se associar MTX na dose de 10-20 mg/semana, podendo ser aumentado até 25 mg/semana, (45) ou AZA. (49)

Embora não existam estudos controlados, talidomida se mostrou uma opção para casos com lesões cutâneas refratárias, desde que os pacientes não apresentem risco de gravidez. O primeiro estudo usando talidomida em LES foi publicado em 1993. (50) Nesse estudo, 23 pacientes com LES e lesões cutâneas refratárias ao uso de GC e cloroquina receberam talidomida na dose inicial de 300 mg/dia. Três deles necessitaram suspender o medicamento por efeitos adversos (sonolência e alergia) e 18 dos 20 pacientes apresentaram desaparecimento das lesões ativas, sendo 2 com resposta parcial. Como a reativação das lesões foi comum, recomenda-se a utilização da menor dose de manutenção possível (25-100 mg/dia). Mais recentemente, vários outros estudos não controlados mostraram a eficácia de talidomida em pacientes com lesões cutâneas refratárias, (51-61) sendo recomendada neste Protocolo.

8.4 Manifestações articulares

Artrite crônica com recidivas frequentes ocorre em cerca de 10% dos pacientes. O tratamento geralmente é feito com AINES, antimaláricos (62) ou GCs. Nos casos refratários, pode-se optar por MTX. (63) Ensaio clínico duplo-cego brasileiro randomizou pacientes lúpicos com atividade leve para placebo ou MTX, com o objetivo de avaliar a resposta clínica e a capacidade de reduzir a necessidade do uso de GC sistêmico em pacientes que não estivessem recebendo antimalárico. Após 6 meses de seguimento, os seguintes resultados foram obtidos, comparando os grupos tratados e não tratado com MTX: o número de pacientes com lesões cutâneas ativas (lesão discoide ou eritema malar) foi de 16% *versus* 84%; o de pacientes com manifestações articulares (artralgia ou artrite) foi de 5% *versus* 84%; e o de pacientes com redução de pelo menos 50% na dose do GC em relação à dose inicial foi de 72,2% *versus* 5%, evidenciando claramente os melhores resultados clínicos com o uso de MTX. (45)

8.5 Manifestações neuropsiquiátricas

Complicações neuropsiquiátricas em pacientes com LES incluem manifestações focais ou difusas, agudas ou crônicas. As mais graves são convulsões, psicose, mielite transversa, doença cerebrovascular e distúrbios do movimento. O diagnóstico deve ser confirmado após a exclusão de infecções, efeitos adversos de medicamentos e alterações metabólicas. (64, 65) O tratamento dos pacientes com acometimento neuropsiquiátrico grave envolve o uso de terapia de controle específico para cada manifestação (por exemplo, anticonvulsivante para convulsões e antipsicóticos para psicose), GC sistêmico em doses imunossupressoras e ciclofosfamida (CCF).

Revisão sistemática do grupo Cochrane encontrou evidência de superioridade de CCF em relação a metilprednisolona em pacientes com diagnóstico de LES e envolvimento neuropsiquiátrico, caracterizado por convulsões, síndrome cerebral orgânica ou neuropatia craniana. (66) Nesse estudo, foi incluído 1 ensaio clínico randomizado com 32 pacientes com lúpus neuropsiquiátrico, comparando o uso de CCF e metilprednisolona. No grupo com CCF houve 94,7% (18/19) de resposta terapêutica *versus* 46,2% (6/13) no grupo com metilprednisolona, no período de 24 meses (RR 2,05, IC95% 1,13 – 3,73). O NNT para a resposta terapêutica foi 2 (IC95% 1-6). O uso de CCF foi associado à redução na dose de GC, bem como a uma redução significativa no número de convulsões mensais. Todos os pacientes do grupo CCF tiveram melhora eletroencefalográfica, e não houve diferença significativa entre os grupos quanto aos efeitos colaterais. Na falta de resposta ao uso de GC, recomenda-se CCF (67, 68).

8.6 Manifestações renais

Os objetivos do tratamento são normalizar ou prevenir a perda de função renal, induzir remissão da atividade renal, prevenir reativações renais e evitar ao máximo a toxicidade do tratamento. Entre as medidas gerais deve-se considerar: (2)

- tratar a HAS especificamente com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II, devido a seus efeitos antiproteinúricos e renoprotetores, exceto quando houver disfunção renal aguda;
- tratar a dislipidemia com orientação dietética, visando diminuir a ingestão de carboidratos e lipídios e uso de medicamentos hipolipemiantes, confome Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde;
- evitar o tabagismo;
- evitar o uso de medicamentos nefrotóxicos, especialmente AINES;
- orientar aspectos nutricionais, objetivando a redução da ingestão de sal;
- prevenir a osteoporose nos usuários crônicos de GC, de acordo com as recomendações do PCDT do Ministério da Saúde para Osteoporose.

O tratamento sistêmico envolve o uso de GC e outros imunossupressores. A utilização de prednisona por via oral ou de pulsos de metilprednisolona endovenosa, evidencia melhora ou estabilização da função renal (69-71). Pacientes com glomerulonefrite (GN) proliferativa devem ser tratados com GC em doses altas por um período de 6-8 semanas, com posterior redução gradativa da dose (72). A pulsoterapia com metilprednisolona é recomendada para casos graves com disfunção renal aguda (73).

O uso de agentes imunossupressores citostáticos está indicado no tratamento dos casos de GN proliferativa. CCF endovenosa, usada inicialmente sob a forma de pulsos mensais e, posteriormente, bimestrais ou trimestrais durante a fase de manutenção, até 1 ano após a remissão da nefrite, ainda é o tratamento de primeira escolha, (74) apesar de algumas discordâncias. Alguns autores recomendam doses menores de CCF (500 mg) a cada 15 dias por um período de 3 meses, introduzindo precocemente AZA para terapia de manutenção. (75) No entanto, como a CCF não é capaz de controlar todos os casos e devido à sua alta toxicidade e efeitos colaterais, especialmente risco de infecções, surgimento de neoplasias e indução de infertilidade, novas terapêuticas têm sido propostas (76).

Meta-análise evidenciou que o uso concomitante de AZA ou CCF e tratamento com GC diminuiu a incidência da progressão para insuficiência renal terminal e a mortalidade total quando comparado com GC isolado (69). Estudos do Instituto Nacional de Saúde americano demonstraram que a probabilidade de evitar progressão para insuficiência renal em 10-12 anos em pacientes de alto risco foi de 90% com CCF, de 60% com AZA e de 20% com prednisona (70). O benefício da CCF na GN lúpica começou a ser demonstrado em estudo que avaliou a função renal de pacientes que utilizaram prednisona por via oral ou medicamentos

imunossupressores. Os resultados mostraram que a combinação de CCF endovenosa e prednisona em dose baixa foi superior ao uso de prednisona em dose alta isolada na preservação da função renal (70, 71, 77). O seguimento desses mesmos pacientes, reavaliados após 4 anos demonstrou resultados semelhantes.

Ensaio clínico randomizado com 82 pacientes apresentando GN proliferativa comparou pulsos de 1 g/m^2 de metilprednisolona mensal por 12-36 meses, pulsos de 1 g/m^2 de CCF mensal por 6 meses seguido por pulsos trimestrais por 24 meses e a combinação dos dois esquemas. Os pacientes que utilizaram somente GC tiveram maior probabilidade de duplicar a creatinina sérica do que os que usaram esquemas com CCF. O seguimento em longo prazo, cerca de 11 anos, mostrou que o grupo que recebeu pulsoterapia combinada apresentou significativamente menor número de pacientes que duplicaram a creatinina sérica, quando comparado aos outros grupos. O risco cumulativo de infecções graves não foi diferente entre os 3 grupos (78).

Ensaio clínico randomizado comparou o uso de CCF endovenosa e oral administrada em forma de pulsoterapia com uso de CCF oral de forma contínua. (79) Trinta e dois pacientes com GN lúpica proliferativa foram randomizados em 2 grupos. Dezesseis deles receberam esquema de pulsoterapia de CCF endovenosa na dose de 10 mg/kg a cada 3 semanas por 9 semanas, seguido por pulsoterapia oral de CCF na dose de 10 mg/kg mensal até a semana 104. O outro grupo também com 16 pacientes recebeu esquema de CCF oral na dose de 2 mg/kg/dia. Ambos os grupos usaram metilprednisolona associada e, após o término do uso de CCF, iniciaram AZA. O acompanhamento do estudo teve duração de 3,7 anos para o grupo pulsoterapia com CCF e de 3,3 anos para o grupo CCF de forma contínua. Os resultados foram semelhantes nos 2 grupos, tanto para controle da doença quanto para efeitos colaterais. O estudo sustentou a possibilidade de uso de CCF oral de forma contínua como opção à pulsoterapia de CCF.

Pacientes com contraindicação ou refratários ao tratamento com CCF ainda são um desafio para o tratamento. Micofenolato de mofetila (MMF) foi empregado para o tratamento da GN lúpica com bons resultados, porém revisão do grupo Cochrane e recentes meta-análises não encontraram evidência da superioridade do uso de MMF em relação ao uso de CCF e consideraram que estudos adicionais necessitam ser conduzidos. (80-82) MMF não foi acrescentado neste Protocolo devido à fragilidade das evidências científicas de sua eficácia, bem como à necessidade de estudos maiores e em longo prazo para avaliar melhor seu efeito tardio sobre a função renal, estudar os efeitos adversos (amenorreia e neoplasias) e identificar subgrupos com características específicas capazes de melhor ou pior resposta ao tratamento, e à ausência de indicação para tratamento de GN lúpica no registro do medicamento na ANVISA.

Nos pacientes com GN membranosa pura, o tratamento é controverso. Podem ser utilizados GCs ou agentes imunossupressores, na dependência do quadro de síndrome nefrótica. Entre os imunossupressores podem ser indicadas CCF oral, ciclosporina (CYC) e AZA(2).

8.7 Manifestações hematológicas

Os pacientes com LES podem desenvolver complicações hematológicas graves, como anemia hemolítica autoimune ou plaquetopenia. O tratamento de escolha para anemia hemolítica tem sido GC em doses que dependem da gravidade da apresentação. O período de tratamento é variado, em média 4-6 semanas, com posterior redução, dependendo da resposta. Setenta e cinco por cento dos pacientes respondem satisfatoriamente a esta terapêutica (83). Nos casos graves, pode ser usada pulsoterapia com metilprednisolona. (84) Nos casos refratários ao GC ou mesmo corticodependentes, podem-se usar imunossupressores, como AZA (85) e CYC. (86) Todos os estudos, entretanto, são baseados em relatos e série de casos, não sendo possível estabelecer superioridade entre os medicamentos.

Plaquetopenia pode ser tratada com GC em doses que dependem da intensidade e da presença de fenômenos hemorrágicos. Quando for refratária ao uso de GC ou corticodependente, pode-se usar danazol com bons resultados. (87) Outros medicamentos que podem ser utilizados, mas com evidência científica escassa, são CCF (88), antimaláricos associados à prednisona, (89) AZA (90) e CYC (91).

8.8 Manifestações cardiopulmonares

Pacientes com pericardite ou pleurite podem inicialmente ser tratados com AINES, desde que não apresentem acometimento renal. Nos casos mais graves ou que não respondem adequadamente aos AINES, podem ser utilizados GC em dose moderada e imunossupressores poupadores de GC, tais como a AZA (92, 93). Miocardite geralmente requer tratamento com GC em dose alta, por via oral ou em pulsoterapia na fase inicial, e, em casos refratários, imunossupressores como AZA ou CCF podem ser benéficos, apesar de a evidência basear-se em estudos não controlados (92). Pneumonite lúpica aguda e hemorragia pulmonar são manifestações graves e incomuns, para as quais pulsoterapia com GC isolado ou em combinação com CCF, plasmaférese ou AZA podem ser preconizados. (93) Outras apresentações, como doença pulmonar intersticial e síndrome dos pulmões encolhidos, podem ser tratadas com GC associado ou não a imunossupressores (93).

8.9 Fármacos

- Cloroquina: comprimidos de 150 mg
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg
- Betametasona: suspensão injetável de (3 mg +3 mg)/mL
- Dexametasona: comprimidos de 4 mg
- Metilprednisolona: pó para solução injetável de 500 mg
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/mL – frasco de 50 mL
- Ciclofosfamida: comprimidos de 50 mg e pó para solução injetável de 200 e 1.000 mg
- Danazol: cápsulas de 100 ou 200 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e solução injetável de 25 mg/mL com 2 mL
- Talidomida: comprimido de 100 mg

8.10 Esquemas de administração

- Cloroquina: 2-4 mg/kg/dia, por via oral
- Hidroxicloroquina: 4-6 mg/kg/dia, por via oral
- Metilprednisolona: pulsoterapia de 1.000 mg ou 15 mg/kg endovenosa ao longo de 1 hora por 3 dias consecutivos; repetir mensalmente conforme resposta terapêutica
- Prednisona: 0,125-2 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez /dia ou dividida em 3 doses, de acordo com a manifestação a ser tratada. Se houver controle da doença, iniciar diminuição gradual da dose não acima de 20% da dose vigente a cada 4 semanas até 10 mg /dia e manter conforme evolução clínica. Caso haja recidiva da manifestação durante a diminuição de dose, retornar à mínima dose efetiva. Pode ser usada em associação com outros medicamentos citados neste Protocolo
- Azatioprina: dose inicial de 1 mg/kg/dia, por via oral, aumentando 0,5 mg/kg a cada 4 semanas até atingir o controle da atividade da doença, que é evidenciado por resolução das alterações clínicas e laboratoriais apresentadas pelo paciente. A dose máxima não deve ultrapassar 3 mg/kg/dia
- Ciclosporina: dose inicial de 3-4 mg/kg/dia, dividida em 2 doses até a dose máxima de 6 mg/kg/dia, por via oral
- Ciclofosfamida: 1-3 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez /dia, ou infusão de 0,5-1,0 g/m2 por via endovenosa a cada 4 semanas. Para prevenir cistite hemorrágica, recomenda-se a administração de mesna por via endovenosa ou oral (1 mg para cada 1 mg de CCF) dividida em 4 administrações: 30 minutos antes da infusão e 2, 4 e 6 horas após o término da infusão. Sugere-se administração de soro fisiológico a 0,9%, 1.000 ml endovenoso, 1 hora antes da infusão, bem como o uso de diuréticos. Hidratação oral deve ser estimulada ao longo do tratamento com CCF
- Danazol: dose inicial de 100 mg, 2 vezes /dia, por via oral, durante 30 dias, aumentando progressivamente até 400 mg, 2 vezes /dia. Quando a dose terapêutica for alcançada, manter o danazol por mais 30 dias e iniciar a retirada de GC. Quando a dose de GC atingir 10 mg/dia e as plaquetas estiverem em níveis adequados (acima de 100.000/mm^3) durante 2 meses consecutivos, iniciar a redução da dose de danazol até 100 mg/dia. Esta dose pode ser mantida por 2-3 anos de acordo com a evolução clínica.
- Metotrexato: dose inicial de 10 mg/semana, por via oral ou subcutânea, podendo ser aumentada para até 25 mg/semana.

- Talidomida: a menor dose possível (25-100 mg/dia), dividida em 2 doses diárias, por pelo menos 6 meses, por via oral. A dose máxima recomendada é cerca de 400 mg/dia. Se não ocorrer reativação da lesão cutânea, tenta-se reduzir a dose (50 mg em dias alternados) e, depois de 3 meses, suspende-se a talidomida. Caso surjam novas lesões cutâneas, reinicia-se o tratamento.

Para lúpus neonatal

- Dexametasona e betametasona: dose inicial de 4 mg/dia, por via oral, e seguir conforme descrito na tabela a seguir (94):

Apresentação clínica	Conduta
BAV de 3º grau e mais de 3 semanas de detecção	Ecocardiografia e ultrassonografia fetais seriadas, sem tratamento.
BAV de 3 º grau e menos de 3 semanas de detecção	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, por 6 semanas: se redução do bloqueio, manter até o parto; se sem efeito, redução gradual do GC.
BAV de 2º e 3º graus alternantes	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, por 6 semanas: se reversão do BAV para 2º ou 1º grau: manter até o parto; se sem efeito, redução gradual do GC.
BAV de 2º grau ou intervalo PR mecânico aumentado (BAV de 1º grau)	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, até o parto: se progredir para 3º grau, manter por 6 semanas; se persistir, redução gradual do GC.
BAV e sinais de miocardite, insuficiência cardíaca ou hidropsia fetal	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, até melhorar; a seguir redução gradual do GC.
Hidropsia fetal grave	DEXA ou BETA 4 mg/dia, VO ou EV, aférese ou cesariana se pulmão fetal maduro

Abreviações: BAV: bloqueio atrioventricular; DEXA: dexametasona; BETA: betametasona; VO: via oral; EV: endovenosa; GC: glicocorticoide

8.11 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

Inexiste um período estabelecido para a duração do tratamento. Atingida a remissão clínica, as doses dos medicamentos podem ser diminuídas gradualmente, sob monitorização sistemática da atividade de doença. Sugere-se reduzir primeiro a dose da prednisona. Após suspensão do GC, diminuir a dose dos imunossupressores em intervalos mensais ao longo de aproximadamente 6-12 meses. A hidroxicloroquina deve ser utilizada de forma contínua.

8.12 Benefícios esperados

- Controle da atividade da doença (rápido e persistente), que pode ser avaliada pelo SLEDAI.
- Controle e impedimento do surgimento de fatores de risco para complicações crônicas do LES.

9 MONITORIZAÇÃO

A frequência das consultas de seguimento é determinada pela atividade e gravidade da doença e de suas complicações. Pacientes com doença leve podem ser avaliados em intervalos de 3-6 meses. Pacientes com doença grave ou com complicações do tratamento devem ter consultas mais frequentes, assim como aqueles que estão iniciando a terapia sistêmica. Nem sempre existe relação direta entre a melhora clínica e a normalização dos exames laboratoriais. Por isso, é importante que haja um acompanhamento criterioso dos pacientes.

Recomenda-se a realização dos seguintes exames periodicamente, cuja lista pode ser modificada de acordo com as manifestações clínicas encontradas em cada paciente:

- hemograma completo com contagem de plaquetas;
- complementos (CH50, C3 e C4);
- anti-DNA nativo;
- creatinina;
- aspartato-aminotransaminase (AST/TGO);
- alanina-aminotransferase (ALT/TGP);
- fosfatase alcalina;
- exame qualitativo de urina (EQU) e urocultura;
- velocidade de hemossedimentação (VHS);
- proteína C reativa; e
- albumina sérica e proteinúria de 24 horas: se houver história de nefrite ou lúpus grave (em risco de ter nefrite).

A conduta a ser adotada depende da alteração encontrada nos exames.

O FAN é um exame laboratorial utilizado para o diagnóstico e não tem valor comprovado no acompanhamento da atividade da doença. O uso de medicamentos imunossupressores deve ser precedido por triagem de doenças infecciosas (hepatite B, hepatite C, aids e tuberculose) história clínica, exames laboratoriais, realização de radiografia simples de tórax e reação de Mantoux. O uso de quimioprofilaxia para tuberculose deve ser considerado de acordo com as normas do Ministério da Saúde para Tuberculose, nos casos em que se planeja usar fármacos imunossupressores.

A dose dos medicamentos utilizados deve ser sempre ajustada, se o paciente apresentar perda de função renal caracterizada por depuração de creatinina endógena calculada abaixo de 50 mL/min, exceto para os GC.

A toxicidade dos medicamentos empregados deve ser cuidadosamente monitorizada.

Cloroquina e hidroxicloroquina

Deve ser realizado exame oftalmológico no início do tratamento e depois a cada 6-12 meses. Hemograma periódico é recomendado, pelo menos a cada 3-6 meses. Casos de neutropenia (menos de 2.000 neutrófilos/mm^3), anemia (hemoglobina menos de 8,0 g%) ou plaquetopenia (menos de 50.000 plaquetas/mm^3) requerem a suspensão temporária do medicamento. Nestes casos, avaliar a possibilidade de atividade da doença, considerando os demais parâmetros clínicos. A dosagem de enzimas musculares (fosfocreatinoquinase-CPK e aldolase) está indicada nos casos com suspeita de miopatia. Os antimaláricos devem ser suspensos definitivamente, caso seja confirmada maculopatia ou miopatia.

Glicocorticoides

Devem ser realizadas glicemia de jejum, dosagens de potássio, perfil lipídico, densitometria óssea e aferição da pressão arterial no início do tratamento. O uso de bisfosfonados é recomendado para prevenir perda óssea em todos os homens e mulheres, nos quais o tratamento com GC em doses acima de 5 mg/dia ultrapassar 3 meses, ou nos pacientes que já recebem GC por tempo prolongado, nos quais o *T-Score* da densidade mineral óssea na coluna ou no quadril estiver abaixo do normal. Reavaliar anualmente o perfil lipídico e a densitometria óssea. O tratamento da osteoporose deve ser feito de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, do Ministério da Saúde.

Azatioprina

Deve ser solicitada a realização de hemograma, plaquetas, fosfatase alcalina, TGO e TGP quinzenalmente nos primeiros 3 meses e, após, trimestralmente ou se houver mudança nas doses. A AZA deve ser suspensa ou ter a dose reduzida em pacientes que desenvolverem leucopenia (menos de 4.000/mm^3) ou plaquetopenia (menos de 100.000/mm^3). O aumento de aminotransferases (transaminases hepáticas) e fosfatase alcalina pode

ocorrer em alguns casos e, quando duas vezes acima do valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso até a normalização do exame.

Ciclofosfamida

Realizar hemograma entre o 12º e 14º dia após a infusão, para verificar o nadir dos leucócitos e adequar a dose de CCF. A seguir, deve-se solicitar hemograma, plaquetas, creatinina, eletrólitos, análise do sedimento urinário mensalmente, citologia da urina e exame citopatológico de colo uterino anualmente. A dose deve ser reduzida em caso de alteração, a critério médico.

Ciclosporina

A dose deve ser ajustada conforme os níveis séricos a serem avaliados regularmente, a cada 3-6 meses. Deve ser feita monitorização da pressão arterial sistêmica e da função renal (creatinina) antes do início do tratamento e repetida a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses de tratamento e, após, mensalmente se o paciente estiver clinicamente estável. Se houver desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, deve ser realizada redução de 25% a 50% da dose de CYC; persistindo a hipertensão após esta redução, o tratamento deve ser descontinuado. Nos casos de aumento de creatinina sérica acima de 30% do valor basal, CYC deve ter sua dose reduzida ou suspensa. A monitorização de eletrólitos, ácido úrico e creatinina deve ser feita rotineiramente e, de forma especial, naqueles pacientes com hipertensão arterial sistêmica, hiperpotassemia e hiperuricemia.

Danazol

Devem-se avaliar as enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e transaminases) e o perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicerídios) a cada 3 meses. Avaliação oftalmológica de fundo de olho e, em casos com sinais ou sintomas de hipertensão intracraniana sugestivos de pseudotumor cerebral, está indicada a suspensão do medicamento. Se o tratamento for prolongado (mais de 6 meses), recomenda-se a realização de ultrassonografia hepática bianualmente. Casos com elevação persistente de enzimas hepáticas e alterações de imagem à ultrassonografia requerem a suspensão do medicamento.

Metotrexato

Devem ser solicitadas dosagens das enzimas hepáticas (fosfatase alcalina e aminotransferases/transaminases), hemograma, plaquetas, ureia e creatinina antes do início do tratamento e mensalmente nos primeiros 6 meses e, após, a cada 2-3 meses durante seu uso ou conforme necessidade clínica. Se houver elevação de transaminases 2 vezes acima do valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso por 2 semanas e realizada nova aferição de enzimas hepáticas. Consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhado ao longo do tratamento com MTX. Diminuição da contagem de leucócitos (menos de 4.000/mm^3) ou de plaquetas (menos de 100.000/mm^3) necessita de redução da dose do MTX, assim como se houver surgimento de úlceras orais ou estomatite. Tosse e dispneia devem ser avaliadas com raio X de tórax e testes de função pulmonar em razão do potencial risco de pneumonite. MTX deve ser usado com cautela em pacientes com pneumopatias. Sintomas como náuseas e vômitos respondem à redução da dose, ao incremento da dose semanal de ácido fólico ou à troca para MTX injetável. Pode ser utilizado anti-emético ou o medicamento pode ser ingerido com as refeições para tentar diminuir estes sintomas. As causas mais comuns de toxicidade aguda do MTX são insuficiência renal aguda e administração concomitante de sulfametoxazol-trimetoprim. A associação de ácido fólico (5-10 mg/semana) pode minimizar os efeitos adversos.

Talidomida

Deve-se suspender a talidomida e solicitar eletroneuromiografia nos casos em que houver surgimento de queixas compatíveis com neuropatia periférica. Está indicada a realização de hemograma com plaquetas, fosfatase alcalina e transaminases a cada 3 meses. Sempre deve-se avaliar e monitorar a possibilidade de gravidez em mulheres férteis. Não há necessidade de outro controle laboratorial específico na ausência de achados clínicos. O aumento de transaminases hepáticas pode ocorrer em raros casos e quando 2 vezes acima do valor do limite superior de referência, o medicamento deve ser suspenso até a normalização do exame.

A conduta a ser adotada depende da alteração encontrada nos exames.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Inexiste uma duração de tratamento pré-determinada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica do caso e o monitoramento do tratamento.

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 para a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Casos especiais devem ser tratados por médicos qualificados, em serviço especializado. Gestantes, lactantes, crianças e pacientes com manifestações graves associadas ao LES também devem ser encaminhadas para serviço especializado.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schur PH, Gladman DD. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. UpToDate [Internet]. 2011 [cited 2012 Nov 21]; 19(2). Available from: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults.
2. Borba EF, Brenol JCT, Latorre LC, et al. [Consensus of systemic lupus erythematosus]. Rev Bras Reum. 2008;48(4):196-207. Portuguese.
3. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2007 Feb 17;369(9561):587-96.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. Arthritis Rheum. 1998 May;41(5):778-99.
5. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, et al. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. Arthritis Rheum. 2007 Jun;56(6):2092-4.
6. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010 Feb;39(4):257-68.
7. Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). Lupus. 2002;11(8):528-32.
8. Chogle AR, Chakravarty A. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis : emerging concepts, early diagnosis and management. J Assoc Physicians India. 2007 Jan;55:32-40.
9. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. Ann Intern Med. 1995 Jun 15;122(12):940-50.
10. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. Medicine (Baltimore). 1989 May;68(3):141-50.
11. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999 Jan;42(1):51-60.
12. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. Semin Arthritis Rheum. 1991 Aug;21(1):55-64.
13. Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int. 1991;11(3):127-32.
14. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):299-308.
15. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 1988 Apr;14(1):99-116.
16. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, et al. Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2007 Oct;34(10):2018-23.
17. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. Rheumatology (Oxford). 2008 Jun;47(6):920-3.
18. Schur PH, Morchella SL. Mucocutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. UpToDate [Internet]. 2011

[cited 2012 Nov 21]; 19(2). Available from: http://www.uptodate.com/contents/mucocutaneous-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus.
19. Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc. 1999 Mar;74(3):275-84.
20. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 1996 Nov 7;335(19):1424-30.
21. Khamashta MA. Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. Lupus. 1996 Oct;5(5):463-6.
22. Mucenic T, Brenol JC, Bredemeier M, et al. Glu298Asp eNOS polymorphism is not associated with SLE. Lupus. 2009 Apr;18(5):448-51.
23. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am. 1994 Feb;20(1):159-93.
24. Badsha H, Teh CL, Kong KO, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2004 Jun;33(6):414-21.
25. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2002 Apr;31(5):289-98.
26. Schenatto CB, Xavier RM, Bredemeier M, et al. Raised serum S100B protein levels in neuropsychiatric lupus. Ann Rheum Dis. 2006 Jun;65(6):829-31.
27. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Oct;19(5):685-708.
28. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum. 1992 Jun;35(6):630-40.
29. Petri M, Genovese M, Engle E, et al. Definition, incidence, and clinical description of flare in systemic lupus erythematosus. A prospective cohort study. Arthritis Rheum. 1991 Aug;34(8):937-44.
30. Liang MH, Socher SA, Larson MG, et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1989 Sep;32(9):1107-18.
31. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). Q J Med. 1988 Nov;69(259):927-37.
32. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996 Mar;39(3):363-9.
33. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982 Nov;25(11):1271-7.
34. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997 Sep;40(9):1725.
35. Dellavance A, Gabriel Júnior A, Nuccitelli B, et al. [Third Brazilian Consensus for autoantibodies screening in HEp-2 cells (ANA): recommendations for standardization of autoantibodies screening trial in HEp-2 cells, quality control and clinical associations]. Rev Bras Reumatol. 2009;49(2):89-98. Portuguese.
36. Rubin RL. Drug-induced lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkens; 2007: p. 870-900.
37. Karpouzas GA, Kitridou RC. The mother in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois'Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelpia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 992-1038.
38. Buyon JP, Clancy RM. Neonatal Lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: p. 1058-80.
39. Barber C, Gold WL, Fortin PR. Infections in the lupus patient: perspectives on prevention. Curr Opin Rheumatol. 2011 Jul;23(4):358-65.
40. Mosca M, Tani C, Aringer M, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis. 2010 Jul;69(7):1269-74.
41. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. N Engl J Med. 1991 Jan 17;324(3):150-4.
42. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations

in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. Lupus. 1998;7(2):80-5.
43. Meinao IM, Sato EI, Andrade LE, et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. Lupus. 1996 Jun;5(3):237-41.
44. Kirou KA, Boumpas DT. Systemic glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. Dubois' Lupus Erythematosus. 2007;Senventh Edition:1175-97.
45. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1999 Jun;26(6):1275-9.
46. McCune WJ, Marder ME, Riskalla M. Immunosuppressive drug therapy. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed; 2007. p. 1198-1224.
47. Wozniacka A, McCauliffe DP. Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus. Am J Clin Dermatol. 2005;6(1):1-11.
48. Jessop S, Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (4):CD002954.
49. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol. 1996 May;34(5 Pt 1):830-6.
50. Atra E, Sato EI. Treatment of the cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus with thalidomide. Clin Exp Rheumatol. 1993 Sep-Oct;11(5):487-93.
51. Coelho A, Souto MI, Cardoso CR, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. Lupus. 2005;14(6):434-9.
52. Cuadrado MJ, Karim Y, Sanna G, et al. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. Am J Med. 2005 Mar;118(3):246-50.
53. Doherty SD, Hsu S. A case series of 48 patients treated with thalidomide. J Drugs Dermatol. 2008 Aug;7(8):769-73.
54. Hasper MF, Klokke AH. Thalidomide in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. Acta Derm Venereol. 1982;62(4):321-4.
55. Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, et al. Low-dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. Arch Dermatol. 2003 Jan;139(1):50-4.
56. Knop J, Bonsmann G, Happle R, et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol. 1983 Apr;108(4):461-6.
57. Kyriakis KP, Kontochristopoulos GJ, Panteleos DN. Experience with low-dose thalidomide therapy in chronic discoid lupus erythematosus. Int J Dermatol. 2000 Mar;39(3):218-22.
58. Lyakhovisky A, Baum S, Shpiro D, et al. [Thalidomide therapy for discoid lupus erythematosus]. Harefuah. 2006 Jul;145(7):489-92, 551.
59. Ordi-Ros J, Cortes F, Cucurull E, et al. Thalidomide in the treatment of cutaneous lupus refractory to conventional therapy. J Rheumatol. 2000 Jun;27(6):1429-33.
60. Sato EI, Assis LS, Lourenzi VP, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. Rev Assoc Med Bras. 1998 Oct-Dec;44(4):289-93.
61. Stevens RJ, Andujar C, Edwards CJ, et al. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. Br J Rheumatol. 1997 Mar;36(3):353-9.
62. Williams HJ, Egger MJ, Singer JZ, et al. Comparison of hydroxychloroquine and placebo in the treatment of the arthropathy of mild systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1994 Aug;21(8):1457-62.
63. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, et al. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. J Rheumatol. 1998 Feb;25(2):243-6.
64. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002 Apr;16(2):229-44.
65. Gold R, Fontana A, Zierz S. Therapy of neurological disorders in systemic vasculitis. Semin Neurol. 2003 Jun;23(2):207-14.
66. Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, et al. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (2):CD002265.
67. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, et al. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. Q J Med. 1991 Dec;81(296):975-84.
68. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2005 Apr;64(4):620-5.
69. Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis. 1997 Feb;29(2):193-9.

70. Ginzler EM. Clinical trials in lupus nephritis. Curr Rheumatol Rep. 2001 Jun;3(3):199-204.
71. Hejaili FF, Moist LM, Clark WF. Treatment of lupus nephritis. Drugs. 2003;63(3):257-74.
72. Fessler BJ, Boumpas DT. Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. Rheum Dis Clin North Am. 1995 Feb;21(1):81-98.
73. Kimberly RP, Lockshin MD, Sherman RL, et al. High-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy in systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1981 Apr;70(4):817-24.
74. Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med. 1986 Mar 6;314(10):614-9.
75. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum. 2002 Aug;46(8):2121-31.
76. Balow JE. Choosing treatment for proliferative lupus nephritis. Arthritis Rheum. 2002 Aug;46(8):1981-3.
77. D'Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. Clin Exp Rheumatol. 1997 May-Jun;15(3):275-82.
78. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. Ann Intern Med. 2001 Aug 21;135(4):248-57.
79. Yee CS, Gordon C, Dostal C, et al. EULAR randomised controlled trial of pulse cyclophosphamide and methylprednisolone versus continuous cyclophosphamide and prednisolone followed by azathioprine and prednisolone in lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2004 May;63(5):525-9.
80. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, et al. Treatment for lupus nephritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004 (1):CD002922.
81. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. Jan;38(1):69-78.
82. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, et al. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). Jul;89(4):227-35.
83. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. Lupus. 2006;15(4):223-31.
84. Jacob HS. Pulse steroids in hematologic diseases. Hosp Pract (Off Ed). 1985 Aug 15;20(8):87-94.
85. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. Clin Haematol. 1975 Feb;4(1):167-80.
86. Wang XT, Lam VM, Engel PC. Marked decrease in specific activity contributes to disease phenotype in two human glucose 6-phosphate dehydrogenase mutants, G6PD(Union) and G6PD(Andalus). Hum Mutat. 2005 Sep;26(3):284.
87. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. J Rheumatol. 1995 Oct;22(10):1867-71.
88. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum. 1993 May;36(5):682-4.
89. Arnal C, Piette JC, Leone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. J Rheumatol. 2002 Jan;29(1):75-83.
90. Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD. Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. Scand J Haematol. 1973;10(1):28-34.
91. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, et al. Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15(2):76-9.
92. Maksimowicz-Mckinnon K, Manzi S. Cardiovascular Manifestation of Lupus. Dubois' Lupus Erythematosus. 2007;Seventh Edition:663-77.
93. D'Cruz D, Khamashta MA, Hughes G. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: p. 678-99.
94. Carvalho JF, Viana VST, Cruz RBP, et al. [Neonatal lupus syndrome]. Rev Bras Reum. 2005;45(3):153-60. Portuguese.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Cloroquina, Hidroxicloroquina, Metilprednisolona, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida, Danazol, Metotrexato, Talidomida

Eu, _____(nome do (a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações, principais efeitos adversos relacionados ao uso de **cloroquina, hidroxicloroquina, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida**, indicados para o tratamento de **lúpus eritematoso sistêmico**.

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

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer as seguintes melhoras:

- melhora dos sintomas;
- prevenção de complicações associadas com a doença.

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

- cloroquina e hidroxicloroquina, ciclosporina e metilprednisolona - medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- azatioprina: medicamento classificado na gestação como fator de risco D (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida: medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado para gestantes ou mulheres planejando engravidar):.
- **cloroquina e hidroxicloroquina**: principais reações adversas são usualmente relacionadas com a dose e o tempo de tratamento; problemas nos olhos, como visão borrada, ou qualquer alteração na visão, diminuição das células brancas e vermelhas do sangue, alterações emocionais, problemas para escutar, convulsões, problemas no coração, problemas nos músculos dos cílios, causando dificuldade para ler, diarreia, perda de apetite, náusea, dor no estômago, vômito, dor de cabeça, coceira, descoloração e queda de cabelo, descoloração da pele, das unhas ou no interior na boca, tontura, nervosismo, inquietação, vermelhidão, problemas de pele;
- **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, manifestação de diabetes melito.
- **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;
- **ciclofosfamida**: diminuição do número de células brancas no sangue, fraqueza, náusea, vômito, infecções da bexiga acompanhada ou não de sangramento, problemas nos rins, no coração, pulmão, queda de cabelos, aumento do risco de desenvolver cânceres.
- **ciclosporina**: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídios, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade,

depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura, aumento das mamas;

- **danazol**: reações adversas mais comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, perda de potássio, insuficiência cardíaca congestiva;
- **metotrexato**: pode causar problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição do número de glóbulos brancos no sangue, diminuição do número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, náusea, palidez, coceira , vômitos; mais raramente e dependendo da dose utilizada, podem ocorrer cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;
- **talidomida**: reação adversa mais importante é a teratogenicidade, ou seja, causa graves defeitos no corpo dos bebês de mulheres que o utilizam na gravidez; também causa sono e problemas nos nervos das extremidades; em casos mais raros, pode causar tremor, fraqueza, tonturas, alterações do humor, prisão de ventre, boca seca, aumento do apetite, inchaço, náuseas, problemas na menstruação;
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

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

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

( ) Sim ( ) Não

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

( ) cloroquina
( ) hidroxicloroquina
( ) betametasona
( ) dexametasona
( ) prednisona
( ) metilprednisolona
( ) azatioprina
( ) ciclofosfamida
( ) ciclosporina
( ) danazol
( ) metotrexato
( ) talidomida

<table>
<tr><td colspan="3">Local: Data:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do paciente:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documento de identificação do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura do paciente ou do responsável legal</td></tr>
<tr><td>Médico responsável:</td><td>CRM:</td><td>UF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura e carimbo do médico
Data:_____</td></tr>
</table>

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

NOTA 1 - Para dispensação da talidomida, devem ser exigidos os termos específicos conforme o RDC n° 11, de 22 de março de 2011.

NOTA 2 - A administração endovenosa de metilprednisolona e de ciclofosfamida é compatível, respectivamente, com os procedimentos 0303020016 - Pulsoterapia I (por aplicação) e 0303020024 - Pulsoterapia II (por aplicação), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

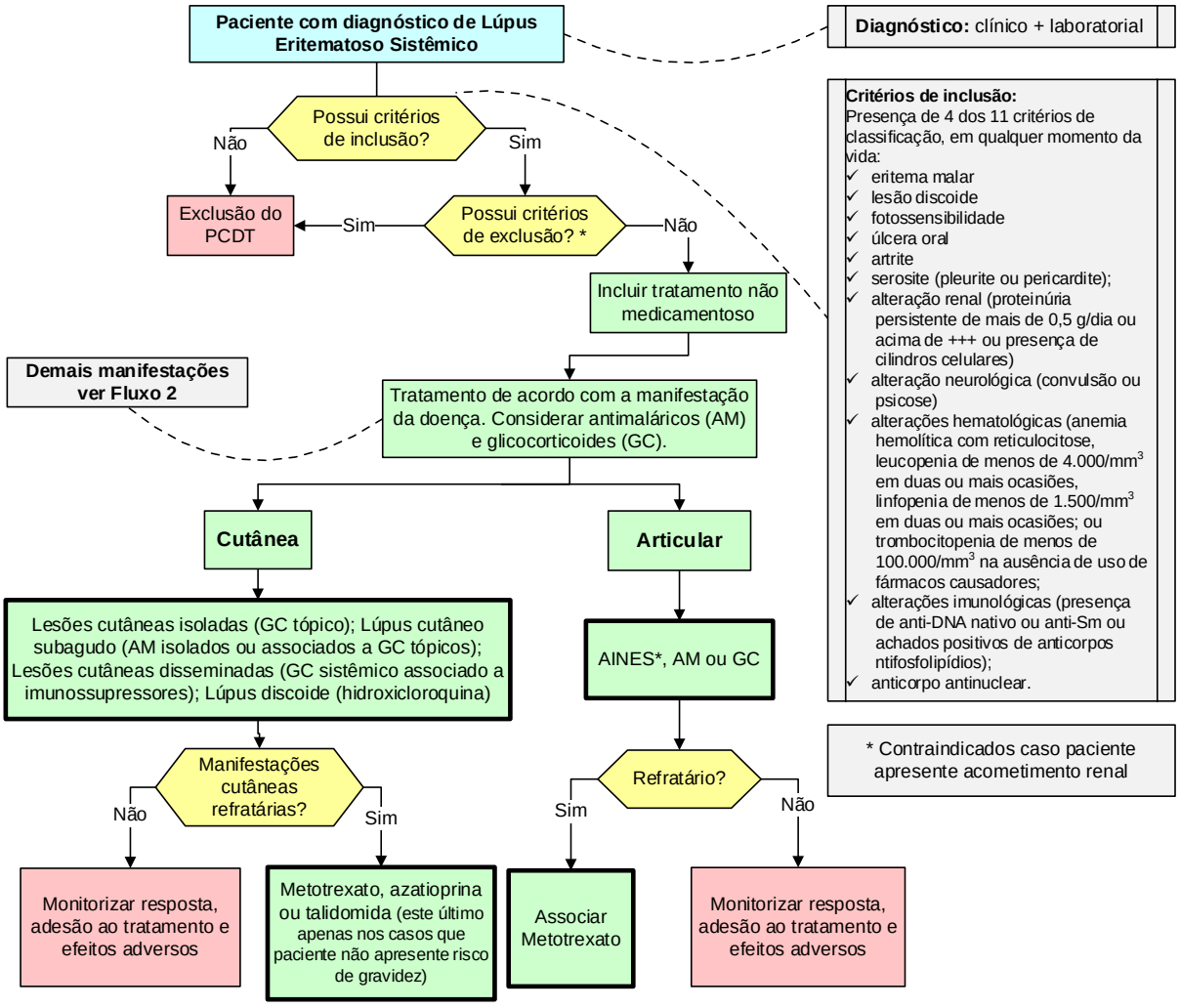
ANEXO

SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) (28,29)

Escore	Item
8	Convulsão – início recente Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos.
8	Psicose – distúrbio na percepção da realidade, incluindo alucinações, delírios, incoerências, perda de associações, pensamento não lógico, comportamento bizarro, desorganizado ou catatônico. Excluir outras causas, tais como uremia ou medicações
8	Síndrome cerebral orgânica – alteração da função mental, com prejuízo na orientação, memória ou outras funções intelectuais, com rápido surgimento e flutuações, incapacidade de sustentar a atenção, somado a pelo menos dois dos seguintes achados: distúrbio da percepção, diálogo incoerente, insônia, sonolência e aumento ou diminuição da atividade psicomotora. Excluir outras causas, tais como distúrbios metabólicos, infecções ou medicamentos
8	Visual – alterações no fundo do olho, como corpos citoides, hemorragias retinianas, exsudatos ou hemorragias na coroide ou nervo óptico. Excluir outras causas, tais como hipertensão, infecções ou medicamentos.
8	Nervos cranianos – surgimento de neuropatia sensitiva ou motora dos nervos cranianos.
8	Cefaleia lúpica – persistente e grave, enxaquecosa, com pouca resposta a analgésicos opioides.
8	AVC – evento de início recente e não relacionado com aterosclerose ou hipertensão.
8	Vasculite – ulceração, gangrena, nódulo, infarto periungueal, hemorragias puntiformes, biópsia ou arteriografia compatíveis com vasculite.
4	Artrite – duas articulações ou mais com sinais flogísticos.
4	Miosite – fraqueza ou dor muscular proximal com elevação de creatinofosfoquinase ou aldolase, ou eletroneuromiografia compatível com miosite ou biópsia com infiltrado inflamatório em fibra muscular.
4	Cilindros – hemáticos ou granulosos.
4	Hematúria – mais de 5 hemácias/campo de grande aumento. Excluir cálculos, infecções ou outras causas.
4	Proteinúria – acima de 0,5 g/24h.
4	Piúria – mais de 5 leucócitos/campo de grande aumento. Excluir infecção.
2	*Rash* malar novo.
2	Alopecia – perda de cabelo anormal, difusa ou localizada.
2	Membranas mucosas – ulcerações nasais ou orais.
2	Pleurite – dor pleurítica com atrito pleural, ou derrame pleural ou espessamento pleural.
2	Pericardite – dor compatível com pericardite somada a pelo um dos seguintes achados: atrito pericárdico, derrame pericárdico, eletrocardiograma ou ecocardiograma compatíveis com pericardite.
2	Baixos complementos – diminuição do CH50, C3 ou C4 abaixo do limite da normalidade, de acordo com os valores de referência do exame.
2	Anti-DNA nativo – aumento acima do valor considerado normal para este exame.
1	Febre (temperatura axilar acima de 38º C).Excluir infecções.
1	Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/mm^3). Excluir outras causa, tais como medicamentos.
1	Leucopenia (menos de 3.000 leucócitos/mm^3). Excluir outras causas, tais como medicamentos.
TOTAL	

Observação: O resultado dos exames laboratoriais deve ter sido obtido em cerca de 10 dias da avaliação clínica do paciente. As definições de atividade da doença são classificadas da seguinte forma: LES inativo: 0; Atividade leve: 1-5; Atividade moderada: 6-10; Atividade alta: 11-19; e Atividade muito alta: 20 ou mais.

Fluxograma de Tratamento
Lupus eritematoso sistêmico - Fluxo 1



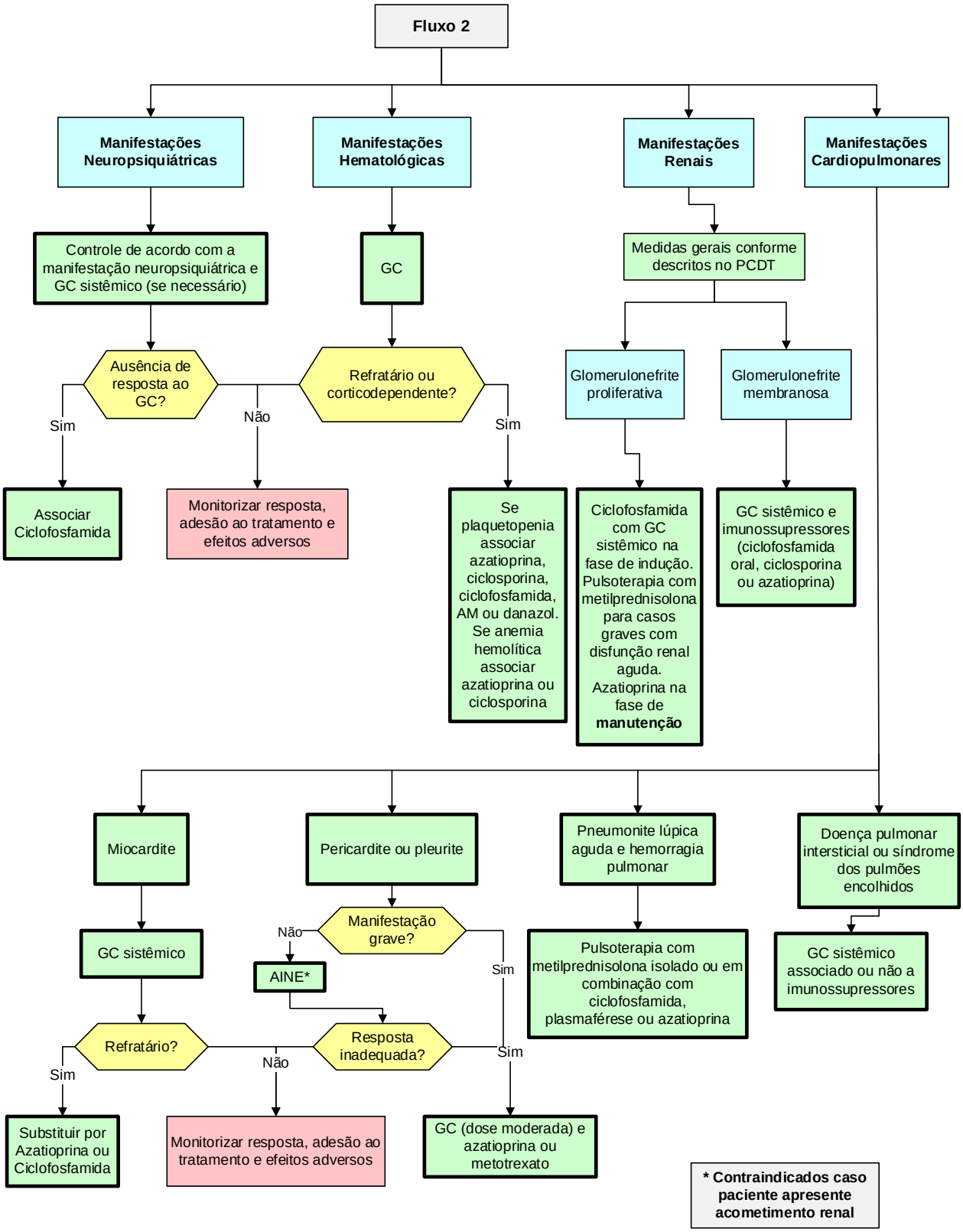
*** Critérios de exclusão:**

- ✓ Cloroquina e hidroxicloroquina: uso com primaquina, maculopatia prévia associada aos antimaláricos e hipersensibilidade ao medicamento
- ✓ Azatioprina ou ciclofosfamida: imunossupressão, infecção ativa, tuberculose, gestação, lactação, neoplasia maligna em atividade e hipersensibilidade ao medicamento
- ✓ Ciclosporina:imunossupressão, insuficiência renal crônica,neoplasia maligna em atividade, gestação, lactação, infecção ativa, tuberculose, hipertensão não controlada e hipersensibilidade ao medicamento
- ✓ Danazol: doença hepática, renal ou cardíaca grave, porfiria, sangramento uterino anormal, gestação, lactação e hipersensibilidade ao medicamento
- ✓ Corticosteroides: úlcera péptica ativa,infecção ativa, tuberculose e hipersensibilidade ao medicamento
- ✓ Metotrexato: gestação, lactação, doenças hematológicas graves, doença ulcerosa péptica ativa, anormalidades hepáticas ou renais graves, abuso de drogas ou etilismo, infecção ativa, tuberculose e hipersensibilidade ao medicamento
- ✓ Talidomida: mulheres em idade reprodutiva sem uso de pelo menos dois métodos contraceptivos, gestação, neuropatia periférica e hipersensibilidade ao medicamento

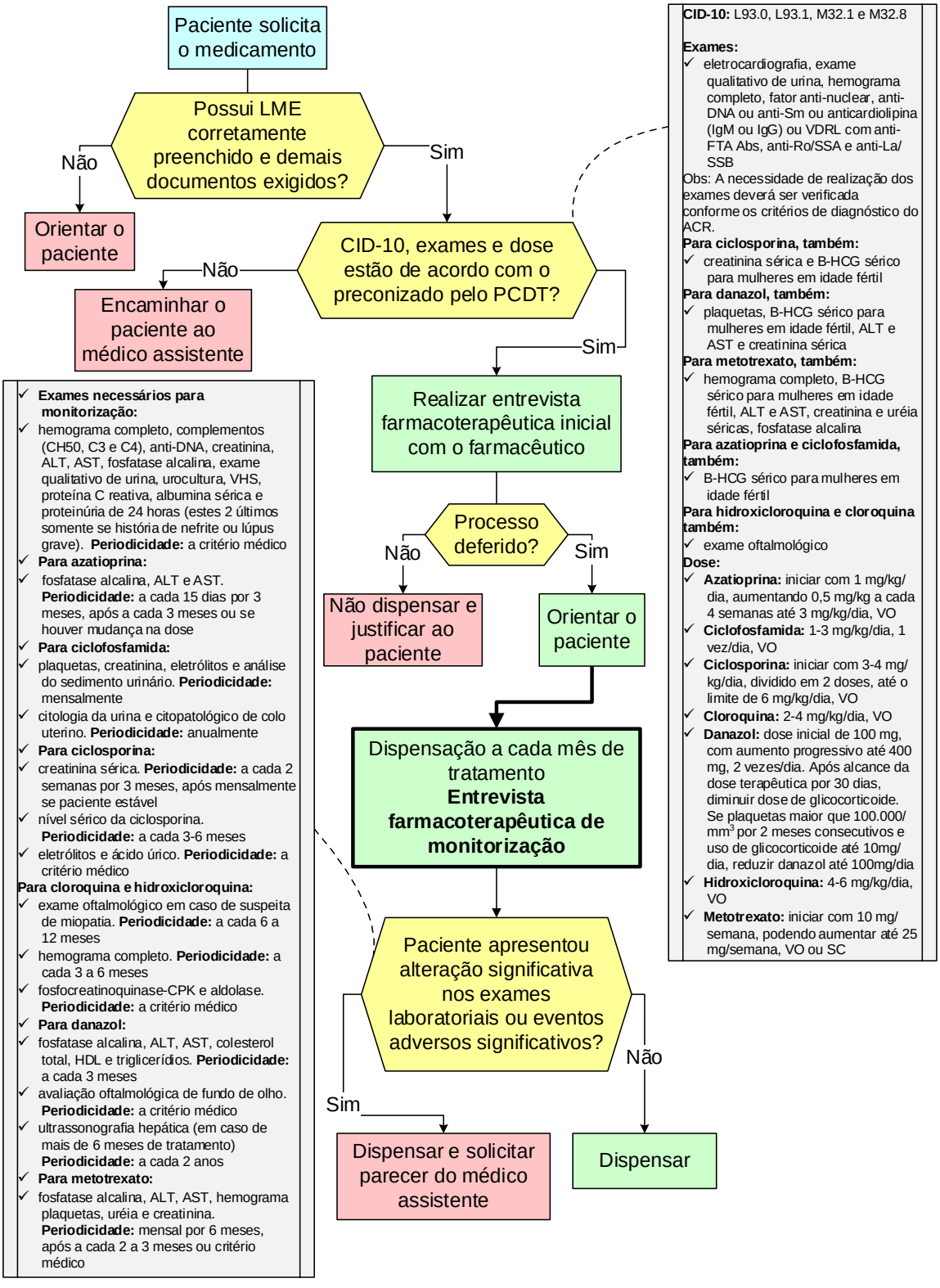
Observações:

- ✓ Gestantes, lactantes, crianças, pacientes com manifestações graves associadas ao lúpus e doença induzida por medicamento devem ser encaminhados para serviço especializado
- ✓ Lúpus induzido por medicamentos: uso de analgésicos e AINE e, em casos refratários, glicocorticoides
- ✓ Lúpus na gestação: glicocorticoides e antimaláricos. Imunossupressores são geralmente contraindicados
- ✓ Lúpus neonatal: uso de glicocorticoides que atravessem a barreira placentária
- ✓ Antimaláricos e glicocorticoides podem ser utilizados independentemente do orgão ou sistema afetado
- ✓ Associar azatioprina ou metotrexato para paciente em uso de antimalárico que não consiga atingir dose de manutenção de 7,5 mg/dia de prednisona ou sua retirada

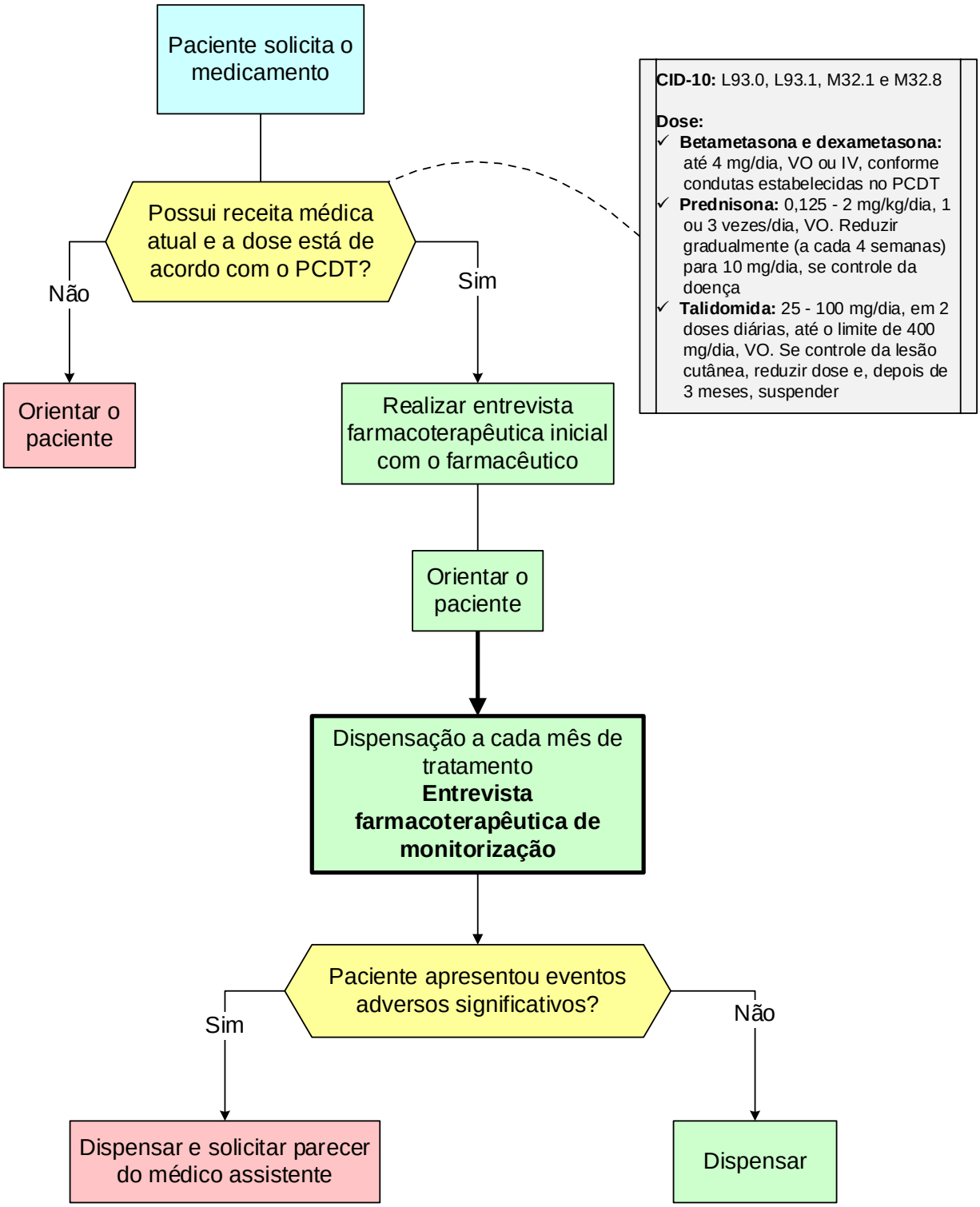
Fluxograma de Tratamento
Lupus eritematoso sistêmico - Fluxo 2



Fluxograma de Dispensação de Azatioprina, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Cloroquina, Danazol, Hidroxicloroquina e Metotrexato
Lupus eritematoso sistêmico



Fluxograma de Dispensação de Betametasona, Dexametasona, Prednisona e Talidomida
Lupus eritematoso sistêmico



Ficha Farmacoterapêutica
Lúpus eritematoso sistêmico

1 Dados do Paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço:_____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação Farmacoterapêutica

2.1 Qual a idade de diagnóstico?_____

2.2 Quais as manifestações apresentadas? _____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.4 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

2.6 Teste de Mantoux, quando indicado, positivo?
☐ sim → Encaminhar ao médico assistente para realização de quimioprofilaxia conforme normas do Ministério da Saúde.
☐ não

3 Monitorização do Tratamento

Exames laboratoriais*

	Inicial	1° mês	2° mês	3° mês	4°mês	5° mês	6° mês
Data prevista**							
Data							
Hemoglobina							
Leucócitos							

Neutrófilos							
Linfócitos							
Reticulócitos							
Plaquetas							
Complemento CH50							
Complemento C3							
Complemento C4							
Anti-DNA nativo							
Creatinina							
EQU* e urocultura							
Velocidade de hemossedimentação							
Proteína C reativa							
Albumina sérica							
Proteinúria de 24h							
AST/TGO							
ALT/TGP							
Fosfatase alcalina							
Fosfocreatinoquinase-CPK							
Aldolase							
Nível sérico de ciclosporina							
Sódio							
Potássio							
Ácido úrico							
Ureia							
Colesterol total							
HDL							
Triglicerídeos							
Beta-HCG							

* completar a tabela de acordo com os medicamentos utilizados.
** os exames e a periodicidade variam conforme o medicamento.

3.1 Apresentou valores alterados?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.2 Para ciclosporina: paciente monitorando pressão arterial?
sim → Passar para a pergunta 3.2.1
não → Aconselhar verificação da pressão arterial periodicamente

3.2.1 Pressão arterial apresentou valores alterados?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.3 Para cloroquina e hidroxicloroquina: paciente em acompanhamento com oftalmologista?
não → Dispensar e orientar revisão anual
sim → Dispensar

3.4 Para danazol: paciente realizou ultrassonografia hepática na periodicidade preconizada no PCDT?
sim → Dispensar
não → Dispensar e orientar a realização a cada 6 meses

3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.5.1

> 3.5.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
> não → Dispensar
> sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.6 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente

Lupús eritematoso sistêmico

☐ **Azatioprina** ☐ **Betametasona** ☐ **Ciclofosfamida** ☐ **Ciclosporina**
☐ **Cloroquina** ☐ **Danazol** ☐ **Dexametasona** ☐ **Hidroxicloroquina**
☐ **Metotrexato** ☐ **Prednisona** ☐ **Talidomida**

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença sem causa definida, autoimune, ou seja, o organismo passa a produzir anticorpos que atacam as próprias células da pessoa afetada.
- É mais frequente nas mulheres e pode afetar, além da pele, outros órgãos como os pulmões, rins, coração, cérebro e articulações. O LES pode se manifestar de várias formas em indivíduos diferentes.

2 Medicamento

- Estes medicamentos não curam a doença, mas controlam sua atividade, diminuindo assim as chances de complicações.

3 Guarda dos medicamentos

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

4 Administração do medicamento

- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Tome os comprimidos, cápsulas ou drágeas (sem mastigar ou abrir), com água, de preferência junto às refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- **Metotrexato injetável:** este medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Ciclosporina**: Controlar a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçã; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

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

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- **Metotrexato:** evite exposição ao sol durante o tratamento, pois pode causar reações alérgicas na pele. Faça uso de protetor solar.
- **Ciclosporina:** mantenha uma boa higiene bucal e faça revisões periódicas com o dentista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso dos medicamentos.
- **Cloroquina e hidroxicloroquina:** estes medicamentos podem causar problemas na visão. Faça acompanhamento com médico oftalmologista a cada ano.
- **Ciclofosfamida, danazol, metotrexato e talidomida:** estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- **Talidomida:** para o recebimento deste medicamento serão exigidos receita e termo de responsabilidade/ esclarecimento específico, com todas as orientações sobre os cuidados e riscos com seu uso.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,

DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.

OSTEOPOROSE

Portaria SAS/MS nº 451, de 9 de junho de 2014, republicada em 9 de junho de 2014 e retificada em 18 de junho de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases Pubmed/Medline, Embase e Cochrane em 1º de outubro de 2012.

Na base de dados Pubmed/Medline, utilizando-se os unitermos "*Osteoporosis*"[*Mesh*] *AND* "*Fractures, Bone*"[*Mesh*]" *AND* "*Therapeutics*"[*Mesh*] e limitando-se a estudos em humanos, em língua inglesa, foram encontrados 253 artigos relativos a ensaios clínicos randomizados e meta-análises.

Na base de dados Embase, utilizando-se os unitermos *'osteoporosis'/exp/mj AND 'therapy'/exp/mj* e limitando-se a estudos em humanos, em língua inglesa, foram selecionados, como ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, 221 artigos. Na base de dados Cochrane, utilizando-se o termo "*Osteoporosis*", foram encontradas 314 revisões sistemáticas, sendo 46 revisões.

Devido à relevância clínica de fraturas osteoporóticas, foram selecionados para revisão artigos que avaliavam a incidência desse desfecho.

Também foram revisados e incluídos neste Protocolo outros textos não indexados de interesse, bulas dos produtos, bem como o *UpToDate,* versão 18.3, e livros-texto da área.

Em 1º de outubro de 2013, foi realizada a atualização das buscas nas mesmas bases de dados, utilizando-se a estratégia original. Na base de dados Pubmed/Medline, foram obtidos 18 resultados, tendo sido selecionados 3 estudos para análise. Na base de dados Embase, dos 21 resultados obtidos foram selecionados 2 estudos para análise. Na base de dados Cochrane, foram obtidos 5 resultados, mas nenhum foi selecionado para análise. A atualização da busca resultou na inclusão de 1 estudo.

2 INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas (1). As complicações clínicas da osteoporose incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade (2). Estima-se que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Aproximadamente 5% dos indivíduos que apresentam fratura de quadril morrem durante a internação hospitalar, 12% morrem nos 3 meses subsequentes e 20% morrem no ano seguinte ao da fratura, conforme dados norte-americanos (2). Pesquisa conduzida no Rio de Janeiro, em hospitais públicos, revelou mortalidade de 23,6% nos 3 meses subsequentes à fratura de fêmur (3).

Estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões, em 2000 (4). No Brasil, são escassos os dados precisos sobre a prevalência da osteoporose e incidência de quedas e fraturas, assim como sobre custos relacionados a esses eventos. Em um estudo realizado em Recife, incluindo 627 mulheres com idade igual ou superior a 50 anos, a prevalência da osteoporose foi de 28,8% na coluna lombar e de 18,8% no colo do fêmur; a prevalência de fraturas vertebrais, sintomáticas ou não, foi de 20% entre mulheres com idade entre 50 e 59 anos e se elevou para 81,8%, entre 80 e 89 anos (5). No 18º Congresso Internacional de Gerontologia, Buksman, Matta e Bordallo apresentaram um estudo epidemiológico realizado no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), do Ministério da Saúde do Brasil, sobre a prevalência da osteoporose em 712 pacientes

Consultores: Salo Buksman, Maria Angélica Pires Ferreira, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Luciana Costa Xavier, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

do sexo masculino com idade superior a 50 anos, que demonstrou que a prevalência global foi de 19,5%. Em relação às fraturas de quadril em idosos, em estudo realizado em Fortaleza, a incidência foi de 27,5 e 13 por 10.000 habitantes/ano para os sexos feminino e masculino, respectivamente (6).

Um estudo publicado em 2005 sobre o custo médio da hospitalização por paciente para tratamento cirúrgico de fratura osteoporótica de quadril revelou uma cifra de R$ 24.000,00 no sistema privado de saúde brasileiro e mostrou que apenas 24% dos pacientes receberam tratamento clínico, inclusive medicamentoso, para osteoporose após a fratura (7). No exterior, a maioria dos pacientes que sofre fraturas por fragilidade óssea não recebe tratamento adequado para a osteoporose (8,9).

A definição clínica baseia-se tanto na evidência de fratura como na medida da densidade mineral óssea, por meio de densitometria óssea (DMO), expressa em gramas por centímetro quadrado. A *National Osteoporosis Foundation* – NOF (10), fundação norte-americana de estudo sobre a osteoporose, caracteriza esta doença pelo aumento da fragilidade óssea e pelo risco de fratura, especialmente no que se refere a fraturas em coluna vertebral e quadril (11). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem, e a osteopenia ou baixa massa óssea como uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se entre 1 a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem (12). Assim, o número de desvios padrão abaixo do normal, também conhecido como escore T, deve ser usado para definir a doença. Osteoporose grave ou estabelecida, segundo a NOF, se refere a uma condição em que a densidade mineral óssea encontra-se abaixo de 2,5 desvios padrão, acompanhada de pelo menos uma fratura por fragilidade óssea (11).

A osteoporose é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos. A dificuldade e o alto custo do tratamento para o sistema de saúde tornam pertinente o desenvolvimento de métodos capazes de identificar o grupo de maior risco para que sejam implantadas medidas preventivas de fraturas osteoporóticas.

A possibilidade de rastreamento populacional amplo e aleatório com DMO é afastada em razão de seu baixo poder preditivo e de seu alto custo (11,13). Embora a diminuição da massa óssea esteja associada a aumento do risco de fratura, o escore T indica risco relativo, e não risco absoluto para fraturas. Cerca de 80% das fraturas por fragilidade óssea ocorrem em pacientes com escore T superior a -2,5 desvios padrão (14). Entretanto, restringindo-se a realização de DMO à população que apresenta fatores de risco para diminuição de densidade mineral óssea e desenvolvimento de fratura, melhora-se o desempenho no rastreamento de pessoas com maior risco de fraturas. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da osteoporose destacam-se: idade, sexo, índice de massa corporal, estilo de vida e história familiar. A doença pode ser classificada, com base em sua etiologia, em primária e secundária. A primária, que é a forma mais comum, é diagnosticada na ausência de doenças ou está relacionada a outras condições que levem à diminuição da massa óssea. A secundária é diagnosticada quando a diminuição de massa óssea é atribuída a outra doença (Quadro 1) ou está relacionada ao uso de medicamentos (8,15).

Quadro 1 - Agravos Associados à Osteoporose Secundária (8,15)

Doenças endócrinas	Hipogonadismo, hiperparatireoidismo, hipertireoidismo, hipercortisolismo, hiperprolactinemia.
Doenças gastrointestinais	Doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, cirrose biliar primária, cirurgias de *bypass* gástrico, gastrectomias.
Outras doenças crônicas	Artrite reumatoide, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico, doença pulmonar obstrutiva crônica, acidose tubular renal, hipercalciúria idiopática, mieloma múltiplo, doença metastática, mastocitose sistêmica, desordens hereditárias do tecido conjuntivo, osteogênese imperfeita, síndrome de imunodeficiência adquirida.
Desordens nutricionais	Deficiência ou insuficiência de vitamina D, deficiência de cálcio, ingestão excessiva de álcool, anorexia nervosa, nutrição parenteral.
Outras	Transplante de órgãos.

Alguns medicamentos podem estar associados à osteoporose secundária (8), muitos dos quais são utilizados para o tratamento dos agravos associados. Eles se subdividem em:

- com risco bem definido: glicocorticoides, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e, em menor escala, carbamazepina e ácido valproico), agentes imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, micofenolato), anticoagulantes (heparina não fracionada e, em menor escala, heparina de baixo peso molecular, a longo prazo), agentes hormonais e anti-hormonais (medroxiprogesterona de depósito, tamoxifeno nas mulheres na pré-menopausa, inibidores da aromatase nas mulheres na pós-menopausa, agonistas do GnRH, dose supressiva de hormônio tireoidiano, pioglitazona e rosiglitazona; e
- com risco possível: lítio, antipsicóticos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, topiramato e inibidores da bomba de prótons.

Há evidências de relação entre inúmeros fatores e risco de fratura, sendo a fratura de quadril o desfecho mais avaliado. Os seguintes fatores apresentam o maior valor preditivo para risco de fratura (16, 17): idade; fratura osteoporótica prévia; baixo peso ou baixo índice de massa corporal ou perda de peso; uso de glicocorticoide (dose superior a 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses); uso de alguns anticonvulsivantes (por interferência no metabolismo da vitamina D); sedentarismo; hiperparatireoidismo primário; anorexia nervosa; gastrectomia; anemia perniciosa; e hipogonadismo masculino.

O pico de massa óssea é atingido ao final da adolescência e mantido até a quinta década pela ingestão alimentar adequada de cálcio e vitamina D e pela prática de exercício físico. A partir de então, ocorre progressiva perda de massa óssea, acentuando-se em mulheres na pós-menopausa (2,4,13).

Menopausa precoce e história familiar de fratura osteoporótica são consideradas fatores de risco moderado. Quando analisados esses fatores de risco, deve-se levar em consideração que alguns estudos consideraram somente indivíduos caucasianos com idade superior a 50 anos, e apenas a metade deles incluiu o sexo masculino (2,11).

Dentre os fatores de risco para uma segunda fratura de quadril, podem-se destacar: quedas prévias (18), déficit cognitivo, longo período de internação em instituição, doença de Parkinson, perda ponderal, idade avançada, deficiência da mobilidade, tontura e um conceito negativo da própria saúde (19).

As quedas têm especial destaque na gênese da fratura osteoporótica (14). Mais de 90% das fraturas de quadril são resultantes de quedas. Cerca de 30% de todos os idosos caem, em média, pelo menos 1 vez ao ano, sendo que 5% das quedas resultam em fratura. Dados de instituições para idosos e de hospitais mostram que de 10% a 25% das quedas resultam em fratura, laceração ou outra causa de hospitalização (20,21).

Como as fraturas osteoporóticas ocorrem frequentemente em decorrência de quedas, principalmente na população idosa, é de suma importância considerar os fatores de risco para quedas. Os mais importantes são alterações do equilíbrio, alterações visuais, deficiências cognitivas, declínio funcional e uso de medicamentos psicoativos e anti-hipertensivos. Uma história de duas quedas ou mais nos últimos 6 meses permite classificar o idoso como um “caidor”, demandando cuidados preventivos específicos (14).

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

3 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- M80.0 Osteoporose pós-menopáusica com fratura patológica
- M80.1 Osteoporose pós-ooforectomia com fratura patológica
- M80.2 Osteoporose de desuso com fratura patológica
- M80.3 Osteoporose por má absorção pós-cirúrgica com fratura patológica
- M80.4 Osteoporose induzida por drogas com fratura patológica
- M80.5 Osteoporose idiopática com fratura patológica
- M80.8 Outras osteoporoses com fratura patológica

- M81.0 Osteoporose pós-menopáusica
- M81.1 Osteoporose pós-ooforectomia
- M81.2 Osteoporose de desuso
- M81.3 Osteoporose devido a má absorção pós-cirúrgica
- M81.4 Osteoporose induzida por drogas
- M81.5 Osteoporose idiopática
- M81.6 Osteoporose localizada
- M81.8 Outras osteoporoses
- M82.0 Osteoporose na mielomatose múltipla
- M82.1 Osteoporose em distúrbios endócrinos
- M82.8 Osteoporose em outras doenças classificadas em outra parte

4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da osteoporose pode ser clínico, nos casos de indivíduos com fatores de risco que apresentam fratura osteoporótica. Também pode ser estabelecido com base na medida de baixa densidade mineral óssea por DMO por área (areal) pela técnica de absorciometria por raios-X com dupla energia (DXA). A DMO é expressa em termos de grama de mineral por centímetro quadrado analisado (g/cm^2). Quando a DMO do indivíduo é comparada à de adultos jovens normais do mesmo sexo, obtém-se o escore T (Quadro 2); quando comparada com a esperada para pessoas normais da mesma idade e sexo, obtém-se o escore Z. A diferença entre a DMO do indivíduo e o padrão normal é expressa por desvios padrão acima ou abaixo do valor comparado. Geralmente um desvio padrão equivale a 10%-15% do valor da DMO em g/cm^2.

Quadro 2 - Critérios Densitométricos da Organização Mundial da Saúde* (13)

CATEGORIA	ESCORE T
Normal	Até -1
Osteopenia	Entre -1 e -2,5
Osteoporose	Igual ou inferior a -2,5
Osteoporose estabelecida	Igual ou inferior a -2,5 associada a fratura por fragilidade óssea

* Critérios estabelecidos para coluna lombar, colo do fêmur ou terço médio do rádio.

A DMO está indicada nos seguintes casos (11,22,23):

- mulheres com idade igual ou superior a 65 anos e homens com idade igual ou superior a 70 anos, independentemente da presença de fatores de risco;
- mulheres na pós-menopausa e homens com idade entre 50 e 69 anos com fatores de risco para fratura;
- mulheres na perimenopausa, se houver fatores de risco específicos associados a um risco aumentado de fratura, tais como baixo peso corporal, fratura prévia por pequeno trauma ou uso de medicamento(s) de risco bem definido;
- adultos que sofrerem fratura após os 50 anos;
- indivíduos com anormalidades vertebrais radiológicas; e
- adultos com condições associadas a baixa massa óssea ou perda óssea, como artrite reumatoide ou uso de glicocorticoides na dose de 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses.

A OMS desenvolveu o *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX), uma ferramenta que tem por objetivo calcular a probabilidade de ocorrer, nos próximos 10 anos, uma fratura de quadril ou outra fratura osteoporótica relevante (definida como uma fratura clínica de vértebra, quadril, antebraço ou úmero) (24).

O FRAX calcula o risco maior de fratura osteoporótica com base na validação internacional de fatores individuais de risco, incluindo idade, sexo, peso, altura, ocorrência de fratura prévia, história de fratura de quadril em mãe ou pai, tabagismo atual, uso de glicocorticoides (5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses), artrite reumatoide, outras condições clínicas associadas a osteoporose (por exemplo, hipogonadismo, doença hepática crônica, menopausa precoce), ingesta alcoólica de três ou mais doses/dia e

DMO do colo femural (24). Esse instrumento ainda não está validado para uso na população brasileira. Entretanto, estudo recente mostrou que a utilização dos dados de idade e o escore T são tão efetivos quanto o complexo modelo FRAX na identificação de pacientes em risco de fraturas (25,26).

Exames laboratoriais poderão ser feitos na dependência da gravidade da doença, idade de apresentação e presença ou ausência de fraturas vertebrais. Esses exames têm por objetivo a exclusão de doenças que possam mimetizar a osteoporose, como osteomalacia e mieloma múltiplo, a elucidação das causas da osteoporose, a avaliação da gravidade da doença e a monitorização do tratamento. Assim, na rotina de investigação, além da história e do exame físico, podem ser incluídos hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), dosagens séricas de cálcio, albumina, creatinina, fósforo, fosfatase alcalina, aminotransferases/transaminases e dosagem de cálcio na urina de 24 horas (2).

Exames radiológicos, em especial radiografias da coluna vertebral, são indicados para diagnóstico de fraturas sintomáticas ou não, que aumentam em muito o risco de novas fraturas osteoporóticas, além de fazerem diagnóstico diferencial com outras doenças ósseas.

Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea incluem basicamente os interligadores de colágeno (no soro e na urina): piridinolonas totais, piridinolina e deoxipiridinolina livre, N-telopeptídio (NTx), C-telopeptídio (C-CTx). Essas avaliações são solicitadas em protocolos de pesquisas clínicas e não devem ser utilizados rotineiramente na prática médica (2,4).

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo mulheres na pós-menopausa e homens com idade igual ou superior a 50 anos que apresentarem pelo menos uma das condições abaixo (11,13):

- fratura de baixo impacto de fêmur, quadril ou vértebra (clínica ou morfométrica), comprovada radiologicamente;
- exame densitométrico com escore T igual ou inferior a - 2,5 no fêmur proximal ou coluna;
- baixa massa óssea (escore T entre -1,5 e -2,5 no fêmur proximal ou coluna) em paciente com idade igual ou superior a 70 anos e “caidor” (2 ou mais quedas nos últimos 6 meses).

Por fratura de baixo impacto entende-se as decorrentes de queda da própria altura ou menos.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos pacientes que apresentarem hipersensibilidade, contraindicação ou intolerância a medicamento preconizado neste Protocolo.

7 Casos especiais

Pacientes com plano de início e manutenção de tratamento com glicocorticoides em dose superior a 5 mg de prednisona/dia ou equivalente por período igual ou superior a 3 meses têm indicação de tratamento (2).

8 Tratamento

Para indivíduos com risco de desenvolver osteoporose, medidas de intervenção devem ser adotadas para prevenção; para indivíduos que já apresentam baixa densidade mineral óssea ou fraturas, o tratamento deve ser realizado a fim de prevenir uma perda óssea adicional e, assim, reduzir o risco da primeira ou segunda fratura.

O tratamento da osteoporose consiste de medidas não medicamentosas e medicamentosas.

8.1 Tratamento não medicamentoso

Exercício físico

A atividade física contribui para a redução do risco de fratura de duas formas: Uma, porque a força biomecânica que os músculos exercem sobre os ossos é capaz de aumentar a densidade mineral óssea; assim, exercícios com ação da gravidade parecem desempenhar importante papel no aumento e na preservação da massa óssea. E outra, porque a atividade física regular pode ajudar a prevenir as quedas que ocorrem devido a alterações do equilíbrio e diminuição de força muscular e de resistência.

Exercício físico regular de resistência para fortalecimento muscular reduz o risco de quedas e fraturas e pode promover um modesto aumento da densidade óssea. Caminhada, corrida, *Tai chi chuan*, subida de escadas e dança (27, 28) são atividades físicas nas quais ossos e músculos trabalham contra a gravidade. Antes da prática de exercícios mais intensos, é recomendável uma avaliação profissional para estabelecer os limites do paciente.

Prevenção de quedas

Tendo em vista a forte relação causal entre queda e fratura osteoporótica, medidas de prevenção devem ser universalmente adotadas, com ênfase na população idosa. Além dos exercícios físicos já citados, a estratégia de prevenção deve incluir a revisão de medicamentos psicoativos e outros associados ao risco de quedas, avaliação de problemas neurológicos, correção de distúrbios visuais e auditivos e medidas de segurança ambiental conforme protocolos de prevenção de quedas (29).

Fumo e álcool

O tabagismo deve ser rigorosamente desencorajado, bem como a ingestão excessiva de álcool.

8.2 Tratamento medicamentoso (16,23,30,31)

A maior parte dos estudos que demonstraram eficácia na prevenção de fraturas foi realizada em populações de pacientes com osteoporose na pós-menopausa, sendo que as evidências dizem respeito a prevenção de fraturas osteoporóticas induzidas por glicocorticoides; na osteoporose masculina as evidências foram menos robustas. Nos pacientes com alto risco de fraturas osteoporóticas, o medicamento a ser utilizado deve ser avaliado considerando os benefícios e riscos potenciais do tratamento.

Apesar de vários nutrientes estarem envolvidos na formação e manutenção da massa óssea, o cálcio e a vitamina D são os mais importantes. Portanto, a suplementação de cálcio e vitamina D é o tratamento padrão na prevenção de fraturas, devendo ser garantida a ingestão diária mínima em todos os casos. Aconselha-se ingestão equivalente a 1.200-1.500 mg de cálcio elementar por dia. Caso o consumo seja inferior a essa quantidade, o que é frequente, o cálcio deve ser suplementado. Questões sobre a segurança (aumento do risco de eventos cardiovasculares) da suplementação de cálcio não foram confirmadas. No entanto, considera-se razoável que o aporte da quantidade diária recomendada se faça primariamente por meio da dieta sempre que possível, principalmente na presença de doença cardiovascular (32).

A vitamina D influi não só na absorção do cálcio e na saúde óssea como também no desempenho muscular, equilíbrio e risco de queda. Recomenda-se a ingestão diária de 800-1.000 UI de vitamina D para adultos com 50 anos ou mais (33). Com essa dose, alguns estudos mostraram redução de fraturas de quadril e não vertebrais, especialmente na população com risco aumentado de quedas, como idosos frágeis institucionalizados (34). A vitamina D pode ser encontrada no leite fortificado e em cereais, ovos, peixe de água salgada e fígado. A exposição solar da face, tronco e braços antes das 10 horas ou após as 16 horas por no mínimo 15 minutos, 2-4 vezes por semana, também é recomendada, salvo por contraindicação dermatológica.

A reposição de vitamina D pode ser feita por meio da administração da vitamina (colecalciferol) ou de seus análogos, como o calcitriol. O calcitriol, metabolito ativo da vitamina D, não é depositado no organismo, o que explica sua meia-vida mais curta, quando comparado ao colecalciferol e ao ergocalciferol (34).

Tratamento de primeira linha

Entre os medicamentos que reduzem fraturas osteoporóticas, os bifosfonatos são a classe com mais informações em termos de efetividade e segurança, com estudos de até 10 anos de seguimento publicados (35,36). Os bifosfonatos orais são os medicamentos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. Embora não haja evidência de superioridade de um bisfosfonado em relação aos outros na prevenção de fraturas ou em termos de perfil de efeitos adversos, a escolha de alendronato de sódio ou risedronato de sódio como representantes da classe baseia-se na maior experiência de seu uso e no menor custo. Os efeitos adversos gastrointestinais frequentes são similares para todos os bifosfonatos orais e não diferem em incidência do grupo placebo (35). Fraturas atípicas de fêmur, apesar de raras, têm sido associadas a uso em longo prazo de bifosfonatos (37). Portanto, sugere-se o tratamento por 5 anos, estendendo-se por mais 5 anos em pacientes com piora da massa óssea à DMO após o início do tratamento ou com escore T inferior a -3,5 (36). Para evitar

o risco de ulceração esofágica, é importante que seja observada a orientação de evitar o decúbito por até 30 minutos após ingestão do medicamento.

O fato de a osteoporose ser uma doença silenciosa é um fator que por si só pode interferir na adesão ao tratamento prescrito. Outros fatores, tais como efeitos adversos de medicamentos, multiplicidade de doenças coexistentes, condição socioeconômica e esquema posológico, também devem ser levados em consideração. A comparação entre o uso diário ou semanal de bifosfonato mostra maiores taxas de adesão e persistência de tratamento a favor do uso semanal (38,39).

Alendronato de sódio

O alendronato de sódio é efetivo na prevenção primária de fraturas em pacientes com osteoporose, havendo evidência de sua efetividade na redução de incidência de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, razão pela qual é preconizado como primeira opção de tratamento (40). Aparentemente, esse medicamento é eficaz em reduzir fraturas em indivíduos com ou sem insuficiência renal, e o estudo FIT não encontrou aumento de efeitos adversos em mulheres com depuração de creatinina endógena (DCE) inferior a 45 mL/min. No entanto, em pacientes com insuficiência renal grave, seu uso deve ser evitado; em portadores de insuficiência renal pré-existente, a função renal deve ser monitorada periodicamente, a cada 1-3 meses (35). As contraindicações incluem hipersensibilidade ao alendronato ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30 mL/min) bem como inabilidade do pacientes para sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos.

Risedronato de sódio

O risedronato de sódio previne fraturas tanto em mulheres na pós-menopausa como em homens com osteoporose estabelecida, havendo evidência de sua efetividade na prevenção secundária de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril (41, 42). Em pacientes com perda de função renal pré-existente, essa função deve ser monitorada periodicamente, a cada 1-3 meses. As contraindicações incluem hipersensibilidade ao risedronato ou a qualquer componente da fórmula, hipocalcemia, gravidez e lactação e insuficiência renal grave (DCE abaixo de 30 mL/min) bem como inabilidade do pacientes para sentar ou ficar em pé por pelo menos 30 minutos.

Pamidronato dissódico

O pamidronato, bifosfonato de uso intravenoso, constitui alternativa de tratamento para pacientes com intolerância ao bifosfonato de administração oral. Há evidências oriundas de estudos controlados não randomizados e de estudos retrospectivos de que pamidronato associado a cálcio e vitamina D aumenta a densidade óssea e é bem tolerado no tratamento da osteoporose na pós-menopausa (43-46). Reid e colaboradores (43) realizaram estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo em 48 mulheres pós-menopáusicas. O grupo intervenção recebeu pamidronato (150 mg/dia, por via oral) por um período de 2 anos. Foi medida a densidade mineral óssea do corpo total, coluna lombar e fêmur proximal a cada 6 meses por absorciometria. Verificou-se aumento progressivo da densidade mineral óssea no corpo total (1,9 ± 0,7%, $p < 0,01$), coluna lombar (7,0 ± 1,0%, $p < 0,0001$) e trocânter femoral (5,4 ± 1,3%, $p < 0,001$). Nos pacientes que receberam placebo, não houve mudanças significativas. Neles ocorreram quedas significativas na densidade óssea no colo do fêmur ($p < 0,02$) e triângulo de Ward ($p < 0,01$), diferentemente do observado nos pacientes que receberam pamidronato. A diferença entre os grupos de tratamento foi significativa em todos os locais ($0,0001 < p < 0,05$), exceto no triângulo de Ward. Taxas anuais de fraturas vertebrais foram de 13/100 pacientes no grupo pamidronato e de 24/100 pacientes que receberam placebo ($p = 0,07$). Atualmente, o pamidronato não é utilizado por via oral por baixa tolerabilidade (43). Heijckmann e colaboradores (47) avaliaram retrospectivamente o efeito do medicamento administrado por via intravenosa (60 mg mensalmente) em 117 mulheres na pós-menopausa intolerantes a bifosfonato oral, sendo que em 85 delas obteve-se um seguimento de 3 anos. O grupo tratado com pamidronato ($n = 45$) obteve aumento médio do escore T à DMO da coluna lombar de 0,67 (-3,49 ± - 0,72 a -2,81 ± - 0,74 desvios padrão, $p < 0,001$) em 3 anos, enquanto pacientes tratados com alendronato ($n = 40$) tiveram um aumento médio no escore T no mesmo período de 0,62

(-2,95 ± -0,67 a -2,33 ± -0,74 desvios padrão, p < 0,001). O percentual na variação do escore T não diferiu entre os grupos. Durante o seguimento não foram observadas novas fraturas, no entanto houve deterioração de uma ou mais fraturas pré-existentes em 3 mulheres no grupo pamidronato e duas no grupo alendronato; essa diferença não foi significativa do ponto de vista estatístico. Em estudos controlados, o pamidronato mostou-se eficaz na redução da perda de massa óssea após transplantes de órgãos sólidos e em usuários crônicos de corticosteroides (48-52).

Tratamento de segunda linha

Para pacientes com distúrbio da deglutição, com intolerância ou falha terapêutica dos tratamentos de primeira linha (bifosfonato), a utilização de raloxifeno, estrógenos conjugados ou calcitonina deve ser considerada.

Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo do receptor de estrógeno aprovado para tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. Apresenta evidência para prevenção de fraturas vertebrais (16), mas não para as de quadril. Um ensaio clínico randomizado mostrou redução do risco de câncer de mama (RR 0,38; CI 95% 0,24-0,58) (53). Esse medicamento aumenta o risco de eventos tromboembólicos e não deve ser usado concomitantemente com estrógenos sistêmicos.

Estrógenos conjugados

Estrógenos conjugados, devido aos riscos potenciais (acidente vascular encefálico, câncer de mama, tromboembolia venosa), constituem uma alternativa para as pacientes no climatério que apresentam sintomas vasomotores com osteoporose e comprometimento da qualidade de vida. Quando prescritos, a dose deve ser individualizada e pelo menor tempo possível. Há evidência de que o uso de estrógenos reduz o risco de fraturas de quadril, vertebrais e não vertebrais (16,54). Antes do início do tratamento, devem-se avaliar cuidadosamente os antecedentes pessoal e familiar de neoplasias dependentes de estrogênios, além de realizar exames ginecológico e geral completos, considerando-se as contraindicações e advertências de uso. Mulheres não submetidas a histerectomia necessitam fazer uso de associação com progesterona (55).

Calcitonina

Existem evidências de redução de risco de fraturas vertebrais em mulheres com osteoporose na pós-menopausa com o uso de calcitonina (56). Este medicamento também parece ser efetivo no tratamento da dor aguda associada a fraturas vertebrais osteoporóticas. A calcitonina é uma alternativa a ser considerada para pacientes com intolerância ou contraindicação aos bifosfonatos, estrógenos conjugados e raloxifeno, estando, porém, contraindicada em caso de hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Por não haver comprovação de superioridade clínica em relação às alternativas recomendadas, não são contemplados neste Protocolo os seguintes medicamentos:

- Teriparatida, por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos comparativamente aos bifosfonatos antes relacionados. A duração máxima de uso estabelecida pelo fabricante é de 18 meses, devido a dúvidas sobre segurança em longo prazo. A necessidade de aplicações subcutâneas diárias e os cuidados de conservação são fatores limitantes que podem reduzir a efetividade (57).

- Ácido zoledrônico, avaliado e não aprovado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC), por insuficiência de evidências de superioridade frente aos demais bifosfonatos (comparação com placebo); pela disponibilidade de opções terapêuticas eficazes; pelo risco de migração de tratamentos seguros e de menor custo para outro de alto custo; pela não recomendação em pacientes com insuficiência renal e portadores de periodontite (pelo risco de desenvolverem osteonecrose mandibular), situações de saúde muito frequente em idosos, população de maior incidência e prevalência da osteoporose; pela disponibilidade de alternativa terapêutica para pacientes com problemas de deglutição ou intolerantes aos bifosfonatos orais, com eficácia semelhante e de muito menor custo (58).

- Ranelato de estrôncio, avaliado e não aprovado pela Comissão de Incorporação de Tecnologias (CITEC) e, posteriormente, também pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), por sua comparação com placebo em estudos com limitações metodológicas e pela dificuldade de adesão ao tratamento, com alto impacto financeiro (58).

- Denosumabe e ibandronato, por não ter sido demonstrada superioridade em desfechos clínicos

comparativamente aos bsfosfonatos antes relacionados; para o denosumabe faltam evidências de segurança em longo prazo (59,60).

8.3 Fármacos

- Carbonato de cálcio: comprimidos de 1.250 mg
- Calcitriol: cápsulas de 0,25 mcg
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 500 mg + 400 UI
- Carbonato de cálcio + colecalciferol: comprimidos de 600 mg + 400 UI
- Alendronato de sódio: comprimidos de 10 e 70 mg
- Risedronato de sódio: comprimidos de 5 e 35 mg
- Raloxifeno: comprimidos de 60 mg
- Estrógenos conjugados: comprimidos de 0,3 mg
- Calcitonina: spray nasal com 200 UI/dose ou ampola injetável de 50 e 100 UI
- Pamidronato dissódico: pó liofilizado para solução injetável de 30 mg e 60 mg

8.4 Esquemas de administração

- **Carbonato de cálcio:** dose de 500-2.000 mg/dia por via oral
- **Colecalciferol:** dose de 800-1.000 UI/dia por via oral
- **Calcitriol:** dose de 0,25 mcg, duas vezes ao dia, por via oral
- **Alendronato de sódio:** dose de 10 mg/dia, por via oral, ou 70 mg/1 vez por semana, por via oral. Deve ser ingerido em jejum pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos com um copo de água (200 mL). Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por pelo menos 30 minutos (16,40,61)
- **Risedronato de sódio:** dose de 5 mg/dia ou 35 mg/1 vez por semana, por via oral. Deve ser ingerido em jejum pelo menos meia hora antes da primeira refeição e de outros medicamentos com um copo de água. Após a ingestão, o paciente deve ficar sentado ou de pé por 30 minutos
- **Raloxifeno:** dose de 60 mg/dia, por via oral
- **Estrógenos conjugados:** dose individualizada, por via oral
- **Calcitonina:** dose de 200 UI/dia, por via tópica nasal, ou 100 UI/dia injetável, por via subcutânea
- **Pamidronato dissódico:** dose de 60 mg, por via intravenosa a cada 3 meses. Após reconstituição, deve-se diluir o fármaco em 500 mL de soro fisiológico. A duração mínima da infusão é de 2 horas

8.5 Tempo de tratamento

A maioria dos estudos que embasam o uso de medicamentos na prevenção de fraturas osteoporóticas tem seguimento de 3-5 anos. No estudo FIT, o tratamento com alendronato por 5 anos associou-se a redução de fraturas (35). Entretanto, o seguimento desse estudo (estudo FLEX), que randomizou pacientes que estavam no grupo alendronato no estudo FIT para manutenção de alendronato por mais 5 anos (total de 10 anos de tratamento) ou para placebo (interrupção de tratamento após 5 anos de alendronato), mostrou leve benefício na prevenção de fraturas vertebrais, mas não de fraturas em outros sítios com a manutenção do tratamento em longo prazo (36). Contudo, cabe ressaltar que os pacientes de alto risco (com piora da massa óssea à DMO ou com escore T inferior a -3,5) não foram incluídos no estudo FLEX.

Portanto, com base no exposto, o tratamento da osteoporose deve ser mantido por 5 anos. Para pacientes em uso de alendronato, com piora da massa óssea à DMO ou com escore T até -3,5, pode ser estendido por mais tempo, porém não há evidências clinico-epidemiológicas consistentes nesse sentido, sendo obrigatória a individualização da conduta (2,62).

8.6 Benefícios esperados

O tratamento da osteoporose tem por objetivo reduzir a incidência de fraturas osteoporóticas vertebrais, não vertebrais e de quadril bem como as complicações delas advindas.

9 MONITORIZAÇÃO

A adesão a medidas farmacológicas e não farmacológicas deve ser avaliada regularmente durante o tratamento. Deve-se reforçar a importância do uso correto dos medicamentos e identificar e tratar possíveis efeitos adversos que contribuam para a má adesão. Fatores de risco devem ser reavaliados a cada consulta (22).

A ocorrência de fratura osteoporótica durante o tratamento não caracteriza falha terapêutica. Inexistem evidências de bom nível mostrando benefício de DMO seriadas para avaliação de resposta ou definição de conduta após o início do tratamento. A principal causa de redução na densidade óssea ao final do primeiro ano é a má adesão (63). Má resposta pode ser considerada em pacientes que apresentam nova fratura de baixo impacto após 1 ano de tratamento contínuo com boa adesão, incluindo adequada ingestão de cálcio e vitamina D, e que apresentam queda da densidade óssea para valores abaixo dos observados pré-tratamento (42,64).

Marcadores bioquímicos não devem ser utilizados para monitorização (2,11).

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Após completarem o tempo de tratamento proposto, os pacientes devem ter o acompanhamento mantido, com avaliações constando de anamnese e exame físico a cada 6-12 meses.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso e acompanhamento no pós-tratamento.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Lancet. 2002;359:1929-1936.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008;19:399-428.
3. Pereira SRM. Repercussões sócio-sanitárias da “epidemia” das fraturas de fêmur sobre a sobrevivência e a capacidade funcional do idoso [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública; 2003.
4. de Carvalho CM, Fonseca CC, Pedrosa JI. Educação para a saúde em osteoporose com idosos de um programa universitário: repercussões. Cad Saude Publica. 2004;20:719-726.
5. Bandeira F, E C. Prevalência de osteoporose e fraturas vertebrais em mulheres na pós-menopausa atendidas em serviços de referência. Rev Bras Epidemiol. 2007;10:86-98.
6. Silveira VA, Medeiros MM, Coelho-Filho JM, Mota RS, Noleto JC, Costa FS, et al. Incidência de fratura do quadril em área urbana do Nordeste brasileiro. Cad Saude Publica. 2005;21:907-912.
7. Araujo DV, Oliveira JH, Bracco OL. Custo da fratura osteoporótica de fêmur no sistema suplementar de saúde brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005;49:897-901.
8. Lash RW, Nicholson JM, Velez L, Van Harrison R, McCort J. Diagnosis and management of osteoporosis. Prim Care. 2009;36:181-198, x.
9. Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD. Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. Semin Arthritis Rheum. 2006;35:293-305.
10. Philip G, Pedinoff A, Vandormael K, Tymofyeyev Y, Smugar SS, Reiss TF, et al. A phase I randomized, placebo-controlled, dose-exploration study of single-dose inhaled montelukast in patients with chronic asthma. J Asthma. 2010;47:1078-1084.
11. National Osteoporosis Foundation. Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. [Internet]. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. Disponível em: http://nof.org/files/nof/public/content/file/344/upload/159.pdf.

12. *WHO* ScientificGroup. Prevention and Management of Osteoporosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003 2014 Jan 30]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_921.pdf.
13. *WHO* ScientificGroup on the Prevention and Management of Osteoporosis. *Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group* (WHO technical report series; 921; 2003). Disponível em http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_921.pdf, acessado em 26/9/2012.
14. Jarvinen TL, Sievanen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. Bmj. 2008;336:124-126.
15. Hochberg MC. Recommendations for measurement of bone mineral density and identifying persons to be treated for osteoporosis. Rheum Dis Clin North Am. 2006;32:681-689.
16. MacLean C, Alexander A, Carter J, Chen S, Desai SB, Grossman J, et al. Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. Disponível em: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/assets/File/LowBoneDensityFinal.pdf.
17. Frazão P, M N. Prevalência de osteoporose: uma revisão crítica. Rev Bras Epidemiol. 2006;9:206-214.
18. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone. 2004;35:375-382.
19. Egan M, Jaglal S, Byrne K, Wells J, Stolee P. Factors associated with a second hip fracture: a systematic review. Clin Rehabil. 2008;22:272-282.
20. Rubenstein LZ, Powers CM, MacLean CH. Quality indicators for the management and prevention of falls and mobility problems in vulnerable elders. Ann Intern Med. 2001;135:686-693.
21. Todd C, Skelton D. What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls? [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2004. Disponível em: http://www.euro.who.int/document/E82552.pdf.
22. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. Bone. 2008;43:1115-1121.
23. Brandão CMA, Camargos BM, Zerbini CA, Plapler PG, Mendonça LMC, Albergaria B, et al. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53:107-112.
24. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008;19:385-397.
25. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Arch Intern Med. 2009;169:2087-2094.
26. Leslie WD, Morin S, Lix LM. A before-and-after study of fracture risk reporting and osteoporosis treatment initiation. Ann Intern Med.153:580-586.
27. Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A. Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women. A systematic review. J Geriatr Phys Ther. 2007;30:79-88.
28. Voukelatos A, Cumming RG, Lord SR, Rissel C. A randomized, controlled trial of tai chi for the prevention of falls: the Central Sydney tai chi trial. J Am Geriatr Soc. 2007;55:1185-1191.
29. Day L, Fildes B, Gordon I, Fitzharris M, Flamer H, Lord S. Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. BMJ. 2002;325:128.
30. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med. 2008;148:197-213.
31. Brandao CM, Lima MG, Silva AL, Silva GD, Guerra AA, Jr., Acurcio Fde A. Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review. Cad Saude Publica. 2008;24 Suppl 4:s592-606.
32. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. Osteoporos Int. 2013;24:567-580.
33. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. QJM. 2007;100:185-192.
34. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2009:Cd000227.

35. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996;348:1535-1541.
36. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA. 2006;296:2927-2938.
37. U. S. Food and Drug Administration. Possible increased risk of thigh bone fracture with bisphosphonates [Internet]. 2010 [2014 Jan 30]. Disponível em: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229171.htm.
38. Lewiecki EM. Long dosing intervals in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin. 2007;23:2617-2625.
39. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2007;82:1493-1501.
40. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2008:Cd001155.
41. Wells G, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2008:Cd004523.
42. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended) [Internet]. London: NHS; 2008. Disponível em: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA160guidance.pdf.
43. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 1994;79:1595-1599.
44. Orr-Walker B, Wattie DJ, Evans MC, Reid IR. Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. Clinical endocrinology. 1997;46:87-92.
45. Eekman DA, Vis M, Bultink IE, Derikx HJ, Dijkmans BA, Lems WF. Treatment with intravenous pamidronate is a good alternative in case of gastrointestinal side effects or contraindications for oral bisphosphonates. BMC Musculoskelet Disord. 2009;10:86.
46. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, Haddaway M, Gibson T, Fogelman I. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. Osteoporos Int. 2000;11:171-176.
47. Heijckmann AC, Juttmann JR, Wolffenbuttel BH. Intravenous pamidronate compared with oral alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Neth J Med. 2002;60:315-319.
48. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, Goy JJ, Berguer DG, Thiebaud D, et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. Osteoporos Int. 2001;12:112-116.
49. Omidvar B, Ghorbani A, Shahbazian H, Beladi Mousavi SS, Shariat Nabavi SJ, Alasti M. Comparison of alendronate and pamidronate on bone loss in kidney transplant patients for the first 6 months of transplantation. Iranian journal of kidney diseases. 2011;5:420-424.
50. Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. Kidney international. 2000;57:684-690.
51. Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ, Suarez F, Clemente G, Garcia-Gonzalez M, et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2009;22:198-206.
52. Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2001;16:104-112.
53. Agnusdei D, Iori N. Raloxifene: results from the MORE study. Journal of musculoskeletal & neuronal interactions. 2000;1:127-132.
54. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2001;285:2891-2897.
55. Lekander I, Borgström F, Ström O, Zethraeus N, Kanis JA. Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK--results based on the Women's Health Initiative randomised controlled trial.

Bone. 2008;42:294-306.
56. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med. 2000;109:267-276.
57. Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:3097-3106.
58. Ministério da Saúde do Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC [Internet]. [2013]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.
59. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. The New England journal of medicine. 2009;361:756-765.
60. Watts NB, Roux C, Modlin JF, Brown JP, Daniels A, Jackson S, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? Osteoporos Int. 2012;23:327-337.
61. Holder KK, Kerley SS. Alendronate for fracture prevention in postmenopause. Am Fam Physician. 2008;78:579-581.
62. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk--a perspective. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2012;27:963-974.
63. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:1117-1123.
64. Lewiecki EM, Watts NB. Assessing response to osteoporosis therapy. Osteoporos Int. 2008;19:1363-1368.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Risedronato, Raloxifeno, Calcitonina, Calcitriol, Pamidronato

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **risedronato, raloxifeno, calcitonina, calcitriol e pamidronato**, indicados para o tratamento da **osteoporose.**

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

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

- redução de fraturas;
- redução das complicações relacionadas a fraturas.

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

- não se sabe ao certo os riscos do uso dos medicamentos na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- **efeitos adversos mais comuns do risedronato:** dores abdominais, náusea, diarreia, gases, dor no estômago depressão, tonturas, insônia, ansiedade, dores nos músculos, câimbras, formigamentos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, vermelhidão e coceira na pele e infecções em geral;
- **efeitos adversos mais comuns do raloxifeno**: câimbras nas pernas, fogachos, formação de coágulos nas veias profundas das pernas, inchaço, náusea, vômitos, dores abdominais e dor de cabeça;
- **efeitos adversos mais comuns da calcitonina:** náusea, diarreia, prisão de ventre, gases, dor no estômago, perda de apetite, calorões/fogachos, aumento da pressão arterial, dor no peito, falta de ar, chiado no peito, tonturas, aumento do volume de urina, infecções, dores em geral, sangramento e irritação nasal, formação de crostas no nariz (quando administrado nessa via), espirros, reações no local de aplicação do medicamento (quando administrado pela via subcutânea), reações alérgicas, vermelhidão na pele e fraqueza;
- **efeitos adversos mais comuns do calcitriol:** náuseas, vômitos, sede aumentada, urina aumentada (hipercalcemia). Menos comuns incluem dor de cabeça, dor abdominal e manchas na pele (rash);
- **efeitos adversos mais comuns do pamidronato:** febre, cansaço, sonolência ou insônia, náusea, perda do apetite, aumento dos batimentos do coração, aumento da pressão arterial, prisão de ventre, aftas, dor no local da aplicação e diminuição das células do sangue (células brancas e plaquetas);
- contraindicação em caso de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos; e
- 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 ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

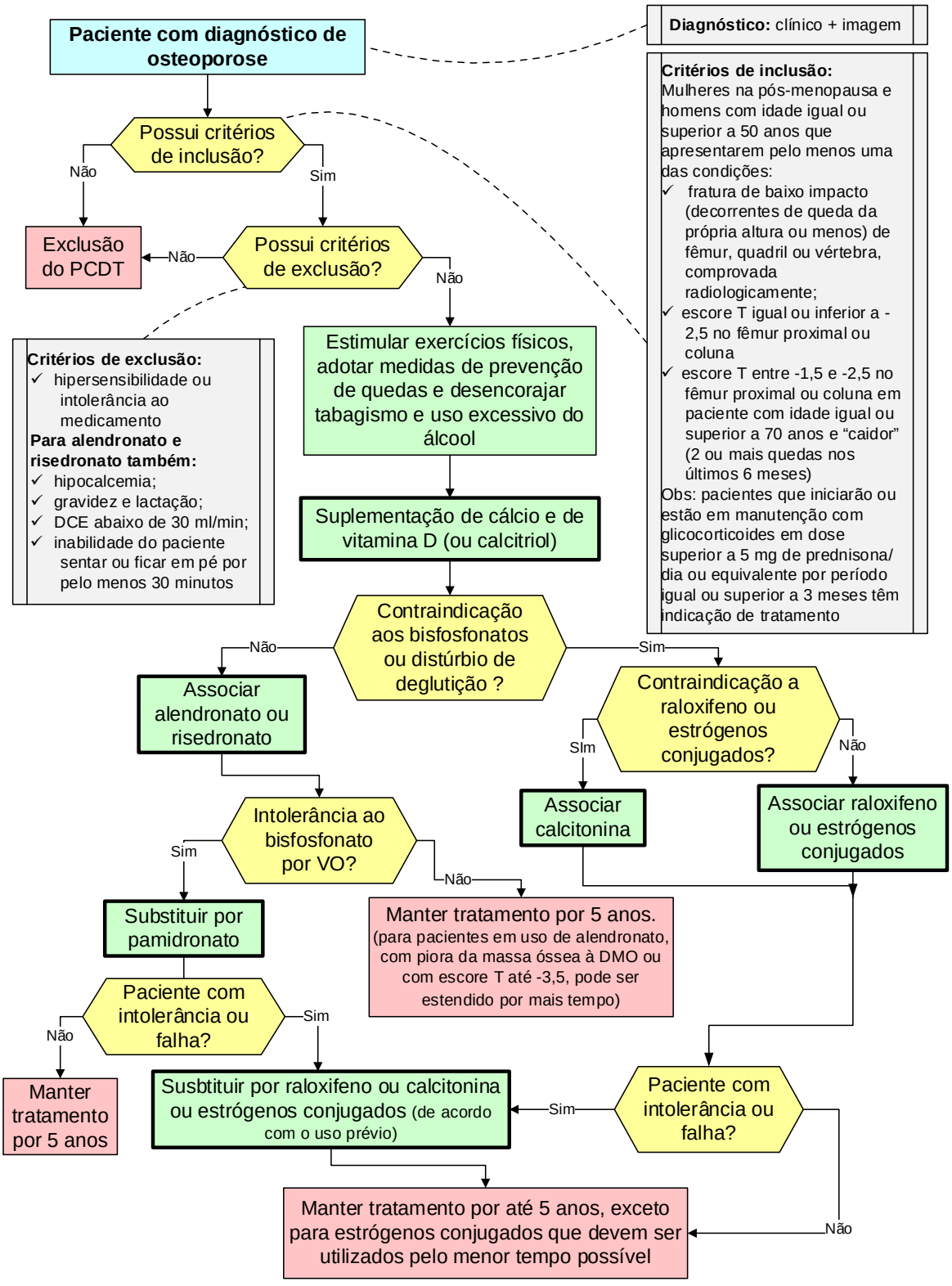
( ) risedronato
( ) raloxifeno
( ) calcitonina
( ) calcitriol
( ) pamidronato

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:_____		

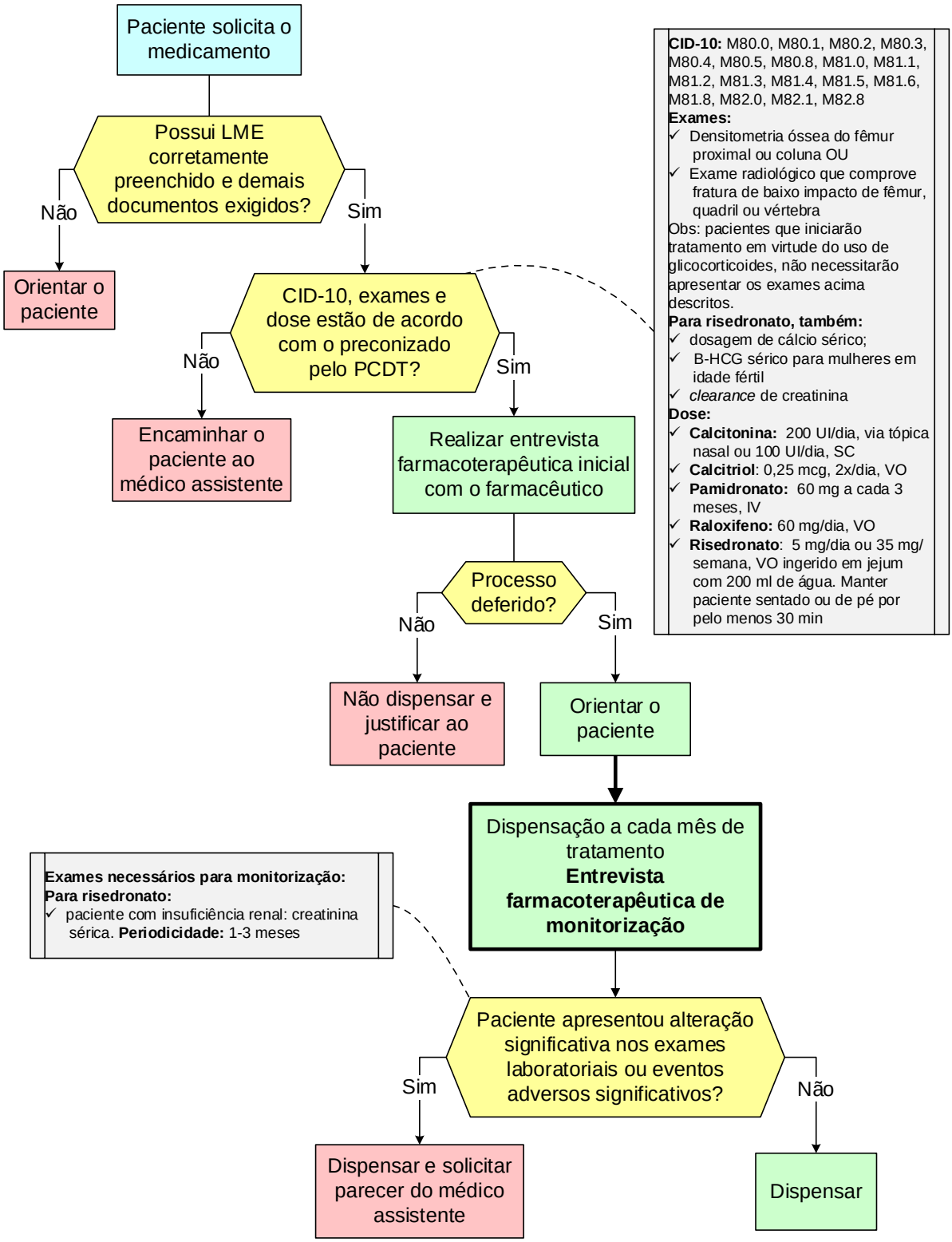
Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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

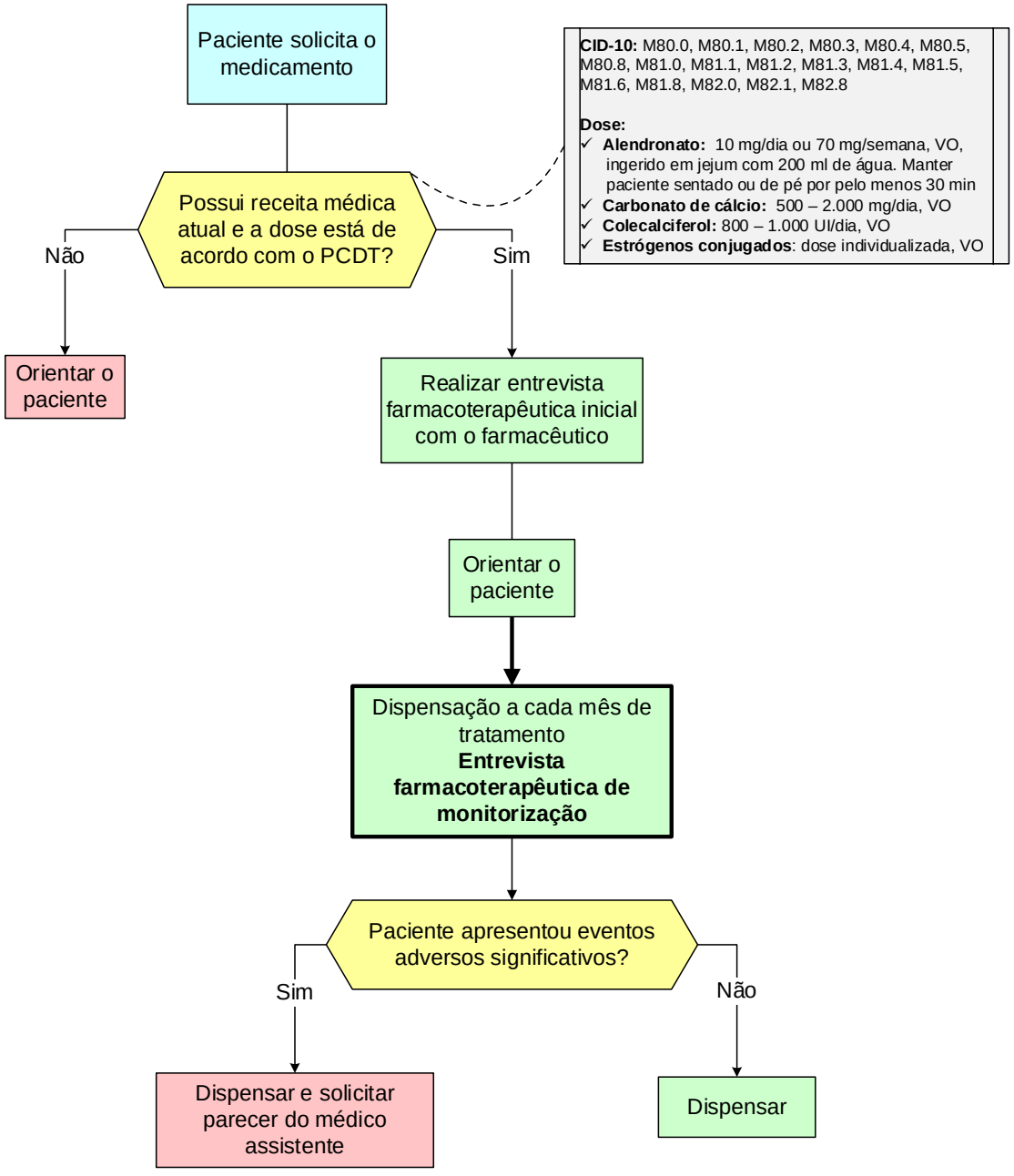
Fluxograma de Tratamento
Osteoporose



Fluxograma de Dispensação de Calcitonina, Calcitriol, Pamidronato, Raloxifeno e Risedronato
Osteoporose



Fluxograma de Dispensação de Alendronato, Carbonato de Cálcio, Colecalciferol e Estrógenos Conjugados
Osteoporose



Ficha Farmacoterapêutica
Osteoporose

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço:_____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Primeira vez que faz tratamento para a osteoporose?
☐ sim
☐ não → Quais os medicamentos já utilizados e por quanto tempo?
_____
_____

2.2 Possui indicação de suplementação de cálcio e de vitamina D?
☐ não → Encaminhar para avaliação do médico assistente ou solicitar laudo com justificativa para não estabelecimento de tratamento com estes medicamentos.
☐ sim → Dispensação destes medicamentos na farmácia básica. Orientar o paciente.

2.3 Realiza as medidas não medicamentosas indicadas no PCDT?
☐ não → Estimular exercícios físicos, adotar medidas de prevenção de quedas e desencorajar tabagismo e uso excessivo do álcool. Para aporte de vitamina D a exposição solar da face, tronco e braços antes das 10 horas ou após as 16 horas por no mínimo 15 minutos, 2-4 vezes por semana, também é recomendada, salvo por contraindicação dermatológica.
☐ sim → Quais? _____

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.5 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

3. Monitorização do tratamento

Para Risedronato (para pacientes com insuficência renal)

	Inicial	3°mês	6°mês	9°mês	12°mês
Data prevista					
Data realizada					
Creatinina sérica					

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.1.1

3.1.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente

Osteoporose

☐ Alendronato ☐ Calcitonina ☐ Calcitriol ☐ Carbonato de cálcio
☐ Colecalciferol ☐ Estrógenos conjugados ☐ Pamidronato
☐ Raloxifeno ☐ Risedronato

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença que leva ao enfraquecimento dos ossos e, assim, aumenta o risco de fraturas.

2 Medicamento

- Os medicamentos não curam a doença, mas diminuem o risco de fraturas, aliviam os sintomas, melhorando a qualidade de vida.

3 Guarda do medicamento

- Guarde os medicamentos protegidos do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação da temperatura (cozinha e banheiro).
- **Para calcitonina:** guarde o medicamento, tanto o spray nasal como as ampolas, na geladeira e fora da caixa de isopor. Não guarde na porta da geladeira, nem no congelador ou freezer. O spray nasal depois de aberto deve ser mantido na geladeira e utilizado dentro de 1 mês.
- Mantenha o medicamento na embalagem original e fora do alcance das crianças.

4 Administração do medicamento

- **Alendronato e risedronato**: tome o comprimido inteiro, sem mastigar ou triturar, com um copo cheio de água. Deve-se tomar o medicamento de estômago vazio pelo menos 30 minutos antes de ingerir outros medicamentos (inclusive o cálcio e a vitamina D) ou de ingerir comidas e bebidas. Fique de pé pelo menos 30 minutos depois de tomar o medicamento.
- **Pamidronato**: deve ser aplicado por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional de enfermagem.
- **Raloxifeno**: tome os comprimidos sem mastigar ou triturar, com um copo cheio de água. Pode ser tomado antes, durante ou após as refeições.
- **Calcitriol**: tome as cápsulas sem abrir ou mastigar, com um copo cheio de água, de preferência pela manhã, antes ou depois das refeições.
- **Calcitonina spray nasal e ampola injetável:** leia atentamente as informações da bula do medicamento para aprender como utilizar adequadamente.
- **Carbonato de cálcio + colecalciferol e estrógenos conjugados:** tome os comprimidos sem mastigar ou triturar, com um copo cheio de água. Pode ser tomado durante as refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

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, vômitos, dor abdominal, diarreia ou prisão de ventre, perda de apetite, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Para que o medicamento atue de forma correta é muito importante que os níveis de cálcio e vitamina D no organismo estejam adequados. Utilize o medicamento à base de cálcio e vitamina D caso seu médico tenha indicado.
- Associe ao seu tratamento, sempre que possível, exercícios físicos regularmente.
- Evite fumar e fazer uso de bebidas alcoólicas.

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

9 EM CASO DE DÚVIDAS

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

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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

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

PSORÍASE

Portaria SAS/MS nº 1.229, de 5 de novembro de 2013.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Cochrane em 05/09/2011.

Na base de dados Medline/Pubmed, com os termos "*Psoriasis*"[*Mesh*] *AND* "*Therapeutics*"[*Mesh*], restringindo-se a busca a estudos em humanos e a metanálises, foram obtidos 26 artigos. Após terem sido avaliados individualmente, 14 artigos foram selecionados por apresentarem fármacos disponíveis no Brasil e desfechos clínicos de eficácia e segurança, excluindo-se os com desfechos laboratoriais/intermediários. Artigos em língua não inglesa ou portuguesa, artigos que tratavam de outras dermatoses que não psoríase, estudos com medicamentos não indicados no tratamento de psoríase e outros que avaliaram terapêuticas não disponíveis no Brasil foram excluídos. Com a mesma busca realizada, porém tendo como limite somente ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados nos últimos dois anos, período não compreendido pelas metanálises selecionadas, resultaram 56 estudos. Desses, foram excluídos 32 artigos: 21 por procedimentos, fármacos ou apresentações não disponíveis no Brasil, 6 por técnicas ou tratamentos alternativos (como fototerapia domiciliar e tazaroteno, um retinoide tópico), 2 por contemplarem doenças outras que não psoríase e 3 por apresentarem desfechos não objetivos ou histopatológicos.

Na biblioteca Cochrane, foi realizada busca com a palavra "*Psoriasis*", tendo sido identificadas 72 revisões sistemáticas. Dessas, 2 foram incluídas por serem relevantes.

Outros artigos não indexados de conhecimento dos autores, diretrizes nacionais e internacionais de tratamento e capítulos de livros-texto relacionados ao tema foram também incluídos. Além disso, todos esses artigos tiveram suas referências revisadas para identificação de outros estudos relevantes sobre o tema.

A atualização da busca bibliográfica foi realizada em 10/09/2013 nessas mesmas bases de dados.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os mesmos termos e limites, a busca atualizada resultou em 7 referências. Somente 1 artigo foi incluído por ter sido considerado relevante para este Protocolo. Os demais foram excluídos por tratar de doença que não psoríase, por referir substâncias não disponíveis no Brasil (ervas chinesas), por avaliar desfechos em artrite psoríaca ("psoriásica" ou "psoriática", no jargão médico) ou por já constar neste Protocolo. Não foram localizadas revisões sistemáticas relevantes na Cochrane sobre o tema.

2 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e, ocasionalmente, as articulações. Costuma ter apresentação clínica variável e um curso recidivante. Acomete cerca de 2% da população mundial (1,2). No Brasil, os dados disponíveis são do Censo Dermatológico da Sociedade Brasileira de Dermatologia: o diagnóstico de psoríase foi verificado em 1.349 de um total de 54.519 pessoas que consultaram dermatologistas em estabelecimentos públicos e privados, totalizando 2,5% dessa amostra. Pode ser incapacitante tanto pelas lesões cutâneas - fator que dificulta a inserção social - quanto pela presença da forma articular que configura a artrite psoriásica (3,4). Tem sido classificada como doença autoimune, embora sua fisiopatologia não esteja completamente esclarecida. O papel de mecanismos imunes é documentado pela presença de linfócitos T ativados e macrófagos e pela boa resposta a terapias imunossupressoras. A presença de mediadores inflamatórios também foi observada: citocinas, fator de

Consultores: Gabriela Maldonado, Renan Rangel Bonamigo, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ivan Ricardo Zimmermann, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

necrose tumoral alfa, interferona gama, endotelina-1 e eicosanoides, entre outros (5).

Há uma série de comorbidades associadas a psoríase, entre elas alcoolismo, depressão, obesidade, diabete melito, hipertensão arterial, síndrome plurimetabólica, colite e artrite reumatoide (6-9). Pacientes com psoríase extensa têm mais comorbidades e recebem em média mais medicamentos do que pacientes internados por outras causas (10). Estudos relatam aumento de mortalidade por doença cardiovascular em doentes de psoríase (11,12). Esses dados indiretos sugerem que não está limitada à pele e que, por ser uma doença crônica imunomediada, o aumento na morbimortalidade associado à psoríase possa ser explicado por um mecanismo inflamatório multissistêmico (13).

A predisposição genética é um fator relevante na psoríase. A herança é poligênica com risco de cerca de 10 vezes maior para familiares de primeiro grau. Os marcadores identificados até o momento estão associados aos antígenos leucocitários HLA Cw6, B13, Bw57, DR7 e B27. No entanto, muitos outros genes e polimorfismos têm sido estudados (14,15). A doença leva a aumento na morbidade, influenciando negativamente a qualidade de vida dos pacientes afetados e ocasionando significativo impacto socioeconômico para o sistema de saúde (16).

A psoríase caracteriza-se pelo surgimento de placas eritêmato-escamosas, com bordas bem delimitadas e de dimensões variáveis. As escamas são branco-prateadas, secas e aderidas e deixam pontilhado sanguinolento ao serem removidas (17). As lesões na forma vulgar em placas localizam-se preferencialmente nas superfícies extensoras dos joelhos, cotovelos, no couro cabeludo e na região lombossacra, com distribuição simétrica. Entretanto, todo o tegumento pode ser acometido (18). A psoríase pode ocorrer em qualquer idade. Geralmente tem início entre a terceira e quarta décadas de vida (2,3,19), mas alguns estudos descrevem ocorrência bimodal com picos até os 20 anos e após os 50 anos (20). A distribuição entre os sexos é semelhante (19,21).

As formas clínicas da psoríase têm características peculiares, mas podem ser sobrepostas e estar ou não associadas a artrite psoriásica (21): crônica em placas (ou vulgar), em gotas (*gutatta*), pustulosa (subdividida em difusa de Von Zumbusch, pustulosepalmoplantar e acropustulose), eritrodérmica, invertida (flexora) e ungueal.

A psoríase crônica em placas é a apresentação mais frequente (75%-90%), sendo a descamação o principal sinal relatado (92%) (18,22). Cerca de 80% dos casos são considerados leves a moderados e melhoram com tratamento tópico, que é eficaz e seguro (23); os casos considerados graves correspondem a 20%-30% e frequentemente necessitam de terapêutica sistêmica. O curso da psoríase é recidivante, e os fatores desencadeantes podem ser o clima frio, infecções (estreptococo, HIV), estresse e fármacos (bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, interferona alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides) (24).

A artrite psoriásica é uma artropatia inflamatória com padrão proliferativo que geralmente se apresenta com fator reumatoide negativo e acompanha a psoríase cutânea (25). Sua prevalência na população estadunidense varia de 0,1%-0,25%. Cerca de 20%-30% dos pacientes com psoríase irão desenvolver artrite psoriásica, mas não há como prever esses casos (26). Um estudo demonstrou que 84% dos pacientes com artrite psoriásica desenvolvem lesões cutâneas em média 12 anos antes da artrite (27). O tratamento da artrite psoriásica será abordado em protocolo clínico e diretrizes terapêuticas específico.

Suscetibilidade genética

O padrão de herança da psoríase é poligênica. A probabilidade de desenvolver psoríase é maior em familiares de primeiro grau de pacientes com a doença: o risco é de 20% se um genitor é afetado e de 75% se ambos os genitores são afetados. Se um gemelar homozigótico é afetado, há um risco de 55% de o outro gemelar também desenvolver psoríase (14,28). As formas não pustulosas de psoríase têm sido classificadas em dois tipos: a psoríase tipo 1, de início precoce (antes dos 40 anos), com história familiar positiva e associação com HLA Cw6 e HLA DR7; e a tipo 2, de início tardio (após os 40 anos), com história familiar negativa e sem associação marcante com HLA (20).

O PSORS1 no complexo de histocompatibilidade maior (MHC) do cromossomo 6 (6p21) é, entre os 19 possíveis candidatos, o único lócus de suscetibilidade à doença confirmado por estudos independentes (15,28). É importante salientar que alguns genes relacionados a psoríase também se associam a outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, colite e diabetes melito (29,30).

Fisiopatologia

Até a década de 1970, acreditava-se que a doença era causada pelo aumento da proliferação e pela

diferenciação alterada dos queratinócitos. A base dessa proposição eram os achados histopatológicos das lesões (31,32).

Entre os anos 1980 e 1990, foi postulado que células T ativadas estavam envolvidas de maneira dominante na iniciação e manutenção da psoríase. Essa hipótese foi fundamentada na observação de respostas positivas a terapias que combatem células T, desenvolvimento da doença em pacientes transplantados com medula de doadores com psoríase e evidências de testes *in vitro* com transplante de pele em cobaias (5).

Outros mediadores têm sido ligados à psoríase: T-helper-17 e células T regulatórias, macrófagos, células dendríticas (CD), sinal de transdução de queratinócitos, novas citocinas incluindo interleucina (IL) 22, IL 23 e IL 20. Tal fato leva a crer que sua patogênese dá-se por estágios e, em cada um deles, diferentes tipos de células desempenham papel dominante. De acordo com esse modelo, o início da doença é similar a uma reação imune, que é composta por três fases: sensibilização, silenciosa eefetora (5). Durante a fase de sensibilização, as CD apresentam antígenos que induzem à formação de células Th17 e T1 que futuramente terminarão por causar infiltração da pele. A seguir, tem início a fase silenciosa com duração variável. A partir daí, pode ou não se desenvolver-se a fase efetora, caracterizada por infiltração cutânea de células imunológicas, ativação de células imunes cutâneas e resposta queratinocítica. Após um tratamento de sucesso, a fase efetora se transpõe a uma fase silenciosa e, após um período variável, tem início uma nova fase efetora que representa a recidiva clínica (5).

Impacto na qualidade de vida

A psoríase tem importante impacto na qualidade de vida dos pacientes. Há evidência de que o prejuízo físico e mental é comparável ou maior do que o experimentado por pacientes de outras doenças crônicas, como câncer, artrite, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatias, diabete melito e depressão (16). Um estudo brasileiro com 115 portadores de dermatoses crônicas (54 com psoríase) verificou que o grupo todo apresenta diagnóstico de estresse, mas o grupo com psoríase utilizou-se mais frequentemente de estratégias de esquiva, fuga e autocontrole quando comparado ao grupo controle com outras dermatoses crônicas (4). O prejuízo na qualidade de vida pode ser importante mesmo em pacientes com áreas pequenas de acometimento (por exemplo, palmas e plantas) (33). O impacto na vida sexual dos pacientes pode chegar a 71% dos casos (34).

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

3 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- L40.0 Psoríase vulgar
- L40.1 Psoríase pustulosa generalizada
- L40.4 Psoríase gutata
- L40.8 Outras formas de psoríase

4 Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase é baseado na apresentação clínica, necessitando eventualmente de biópsia de pele para confirmação em casos atípicos ou de dúvida diagnóstica.

O diagnóstico diferencial clínico deve ser realizado com eczemas, micoses, lúpus cutâneo, líquen plano, micose fungoide, parapsoríase em placas, pitiríase rubra pilar, pitiríase rósea, doença de Bowen e sífilis secundária (35).

No início da formação da placa psoriásica, há edema dérmico, ectasia de vasos da papila dérmica e infiltrado perivascular composto de células T, CD, monócitos e macrófagos. Posteriormente, a densidade do infiltrado celular aumenta e células CD8 positivas e granulócitos neutrofílicos são encontrados na epiderme, formando os microabcessos de Munro, tão característicos da psoríase (36,37).

Outras alterações relevantes são observadas na epiderme: acantose (aumento do número de queratinócitos e espessamento da camada espinhosa), perda da camada granular, paraceratose (disfunção do processo de cornificação que mantém queratinócitos nucleados na camada córnea) e hiperceratose (espessamento da camada córnea). Ao mesmo tempo, o aumento da quantidade e a dilatação de vasos no derma papilar permitem a maior migração de células imunológicas aos locais afetados mantendo o ciclo da doença ativo (14,29).

Um método que pode ser utilizado chama-se Avaliação Global pelo Médico (*Physician Global Assessment*- PGA). Embora subjetivo, ele permite, de forma mais rápida e prática, avaliar resultados terapêuticos e graduar a psoríase no estado basal a cada consulta médica (38). O paciente recebe um escore de 0-6, que corresponde à gravidade das lesões: 6 - Psoríase grave; 5 - Psoríase moderada a grave; 4 - Psoríase moderada; 3 - Psoríase leve a moderada; 2 - Psoríase leve; 1 - Psoríase quase em remissão; 0 - Remissão completa.

Em relação à qualidade de vida, um importante método de avaliação é o Índice de Qualidade de Vida Dermatológico (DLQI) - instrumento validado para uso no Brasil (ver no Apêndice). Trata-se de um questionário de 10 itens que avalia o impacto de doenças dermatológicas na qualidade de vida dos pacientes em relação a atividades de vida diária, lazer, trabalho, estudo, relações pessoais e tratamento. Cada item é pontuado de 0-3, e o escore total varia de 0-30, sendo melhor a qualidade de vida quanto menor o escore. Uma redução de 5 pontos no escore total tem demonstrado significância clínica como desfecho de uma intervenção terapêutica (39).

A avaliação da extensão da psoríase pode ser realizada por meio de um instrumento chamado *Psoriasis Área and Severity Index* (PASI). Trata-se de uma estimativa subjetiva calculada pelo avaliador. O corpo é esquematicamente dividido em quatro regiões: membros inferiores, membros superiores, tronco e cabeça. Para cada uma delas, são avaliados três parâmetros: eritema, infiltração e descamação (Quadro 1). A pontuação desses fatores é multiplicada pela extensão da doença em cada região e, posteriormente, também pela porcentagem de superfície corporal que aquela região representa. Ao final, os dados de cada região são somados podendo ter resultados de 0-72 (grau máximo de doença) (Quadro 2). Esse instrumento permite estratificar a gravidade da psoríase em leve a moderada (PASI inferior a 12) e grave (PASI igual ou superior a 12) e tem sido utilizado como desfecho principal de estudos clínicos que avaliam eficácia de tratamentos para psoríase pela comparação dos resultados obtidos antes, durante e após as intervenções (40).

O índice mais frequentemente utilizado para documentar a efetividade de terapias individuais para psoríase extensa é o PASI-75 que representa melhora superior a 75% do escore medido pelo PASI. O PASI é considerado menos sensível em pacientes com acometimento de menos de 10% da superfície corporal e é pouco utilizado na prática clínica por sua complexidade (41), porém é o desfecho de escolha dos estudos mais relevantes.

Quadro 1 - Índice de Gravidade e Extensão das Lesões Psoriásicas Utilizadas para Cálculo do PASI (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (42)

EXTENSÃO	**ÍNDICE DE GRAVIDADE (Soma dos escores de eritema, infiltração e descamação.)**		
0 (ausente)			
1 (abaixo de 10%)	**Eritema**	**Infiltração**	**Descamação**
2 (10%-30%)	0 (ausente)	0 (ausente)	0 (ausente)
3 (30%-50%)	1 (leve)	1 (leve)	1 (leve)
4 (50%-70%)	2 (moderado)	2 (moderado)	2 (moderado)
5 (70%-90%)	3 (intenso)	3 (intenso)	3 (intenso)
6 (acima de 90%)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)	4 (muito intenso)

Quadro 2 - Cálculo do *Psoriasis Areaand Severity Index* (PASI) (adaptado de Feldman SR e Krueger GG) (42)

Região	**PSC***	**Extensão ** [E]**	**Índice de gravidade ** [IG]**	**Índice de PASI da região [PSC] x [E] x [IG]**
Cabeça	0,1			
Tronco	0,2			
Membros superiores	0,3			
Membros inferiores	0,4			
PASI TOTAL (soma dos PASI das regiões)				

*Porcentagem da superfície corporal (0,1 = 10%; 0,2 = 20%; 0,3 = 30%; 0,4 = 40%)
** Baseado no Quadro 1.

5 Critérios de inclusão (43)

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de psoríase cutânea tegumentar com qualquer forma de apresentação clínica definida por um dos seguintes critérios:

- escore PASI igual ou inferior a 10;
- acometimento igual ou inferior a 10% da superfície corporal; ou
- DLQI igual ou inferior a 10.

Serão também incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico clínico de psoríase cutânea tegumentar moderada a grave definida por um dos seguintes critérios:

- escore PASI superior a 10;
- acometimento superior a 10% da superfície corporal;
- DLQI superior a 10;
- psoríase palmoplantar resistente a tratamentos tópicos de uso padrão, como corticosteroides de alta potência, análogo da vitamina D e queratolíticos (ácido salicílico a 5%) com uso contínuo por 3 meses;
- psoríase acometendo áreas especiais, como genitália e rosto, resistentes a medicamentos tópicos, tais como corticosteroides e análogos da vitamina D e fototerapia com uso contínuo por 3 meses; ou
- psoríase acometendo extensamente o aparelho ungueal (onicólise ou onicodistrofia em ao menos duas unhas).

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos os pacientes que apresentarem intolerância ou hipersensibilidade ao uso do respectivo medicamento ou procedimento preconizado neste Protocolo, cujas contraindicações específicas são:

Corticosteroides tópicos: pacientes com lesões cutâneas virais, fúngicas ou bacterianas; pacientes com rosácea ou dermatite perioral não controladas; contraindicação de corticosteroide tópico de muito alta potência (como o clobetasol).

Calcipotriol: pacientes com hipercalcemia.

Psoraleno mais foterapia com ultravioleta A (PUVA): pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, xeroderma pigmentoso ou porfiria; pacientes com história de melanoma ou múltiplos cânceres não melanóticos de pele.

Fototerapia com ultravioleta B (UVB): pacientes com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico ou xerodermapigmentoso.

Acitretina: gestantes e mulheres com desejo de gestar nos próximos anos; pacientes no período de lactação; pacientes com insuficiência hepática ou renal graves.

Metotrexato (MTX): gestantes e pacientes no período de lactação; pacientes com cirrose hepática, doença etílica, hepatite ativa, insuficiência hepática, infecções graves, síndromes de imunodeficiência, aplasia ou hipoplasia medular, trombocitopenia ou anemia relevante; úlcera gástrica aguda.

Ciclosporina: pacientes em tratamento com PUVA, UVB, MTX ou outros imunossupressores, coaltar, história de mais de 200 tratamentos com PUVA e outros tratamentos com radiação; pacientes com insuficiência renal, hipertensão arterial refratária ou câncer.

7 Casos especiais

Os pacientes que utilizam medicamentos reconhecidamente implicados no desencadeamento ou piora da psoríase, como bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos, lítio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, sais de ouro, interferona alfa, corticosteroides sistêmicos e anti-inflamatórios não esteroides (24), devem ter seus casos discutidos multidisciplinarmente com vistas à troca de classe para tratamento da doença de base. Caso não seja possível a suspensão dos medicamentos, mesmo assim os pacientes podem ser incluídos no Protocolo, conforme os critérios de inclusão.

8 TRATAMENTO

A psoríase é uma doença crônica e incurável. O objetivo do tratamento é obtenção de períodos prolongados de remissão da doença. A melhora completa das lesões não é uma expectativa realística com o tratamento tópico. Embora a fototerapia e o uso de fármacos sistêmicos tenham demonstrado melhores resultados, até o momento a otimização do tratamento consiste em combinar ativos para obter melhora clínica rápida e controle da doença em longo prazo (44).

8.1 PSORÍASE LEVE

A maioria dos pacientes com psoríase tem doença limitada (menos de 5% da superfície corporal), podendo ser tratada com fármacos de uso tópico que oferecem alto padrão de segurança e eficácia. Os tratamentos tópicos também podem ser utilizados como adjuvantes da terapia sistêmica e na manutenção do tratamento após a redução da dose ou sua suspensão (23).

Tratamento Tópico

Uma revisão sistemática avaliou a metodologia de ensaios clínicos para tratamento de psoríase, incluindo medicamentos tópicos (de 1977-2000) e concluiu que os estudos são muitos (um total de 249 estudos publicados em 226 artigos), em geral pequenos (média de 40 pacientes), heterogêneos, mal delineados e com curtos períodos de seguimento (média 7 semanas) (45).

Uso de emolientes é o tratamento comprovado de manutenção após corticosteroides, reduzindo taxas de recidiva e xerose em pacientes com psoríase leve (46). São apresentados em cremes e pomadas com ureia ou creme/loção lanette, com concentração que varia de 5%-20% de acordo com o tipo de pele e a quantidade de escamas e xerose. Ácido salicílico também pode ser utilizado como queratolítico (3%-6%), isolado em óleo e vaselina ou associado a ureia. Um estudo clínico randomizado (ECR) avaliou a associação de ácido salicílico a 5% a mometasona a 0,1% nos primeiros 7 dias de tratamento. Esta associação teve melhor *performance* na redução do escore PASI do que mometasona isolada (47). A mometasona não foi incluída neste Protocolo porque tem média potência e já há disponível um corticosteroide tópico com o mesmo perfil, a dexametasona.

Uma revisão sistemática, publicada em 2009, avaliou 131 estudos sobre tratamento tópico de psoríase. Desses, 82 tinham a comparação com placebo, 57 comparações entre fármacos e 8 com ambas as comparações (48). Concluiu-se que corticosteroides de muita alta potência (clobetasol) são superiores a corticosteroides de potências alta e média para o tratamento de psoríase.

Análogos da vitamina D (calcipotriol) são mais efetivos do que emolientes e do que alcatrão mineral. O esquema de aplicação 2 vezes/dia é superior ao de 1 vez apenas (48). Uma metanálise avaliou o uso da associação corticosteróide e calcipotriol com uma aplicação diária por 4 semanas em pacientes com psoríase grave (escore PASI igual ou superior a 17), moderada (escore PASI igual a 5,1-16) e leve (escore PASI igual ou inferior a 5), analisando o escore antes e depois do tratamento. Foram considerados 1.534 pacientes oriundos de quatro ensaios clínicos, e os resultados de redução do escore PASI foram 71,6%, 68,9% e 67,2% respectivamente (49). Com o uso da associação calcipotriol e betametasona em pacientes com escore PASI 9-10, pode-se obter melhora nesse escore de 65%-74,4% em 4 semanas, significativamente superior a calcipotriol isolado. O tratamento foi considerado seguro em seguimentos de até 1 ano: menos de 5% dos pacientes apresentou efeitos adversos geralmente vinculados ao uso prolongado do corticosteroide (50).

Outra metanálise demonstrou uma tendência para o benefício de derivados da vitamina D quanto utilizados em pacientes com psoríase grave em tratamento com acitretina, ciclosporina e PUVA. O seguimento foi de 12 semanas, insuficiente para comprovar menor exposição à fototerapia ou redução de efeitos adversos dos fármacos sistêmicos (51). Corticosteroides tópicos de muito alta potência são mais efetivos do que corticosteroides de alta potência e do que derivados da vitamina D (52). O tratamento com xampu de clobetasol a 0,05% apresentou melhora da qualidade de vida de pacientes com psoríase do escalpo (53). Corticosteroides de alta potência são tão efetivos quanto derivados da vitamina D para o tratamento de lesões cutâneas, mas são superiores no tratamento de psoríase do couro cabeludo. O tratamento combinado de corticosteroides com derivados da vitamina D é mais efetivo do que tratamentos isolados. O uso de produtos que já possuem a combinação foi similar ao uso da combinação de forma independente (por exemplo, corticosteroides pela manhã e derivados da vitamina D à noite), mas a associação melhora a adesão ao tratamento (48). Assim, decidiu-se incluir os tratamentos de forma independente para possibilitar o uso isolado ou associado, de acordo com a escolha de cada paciente.

Quanto aos efeitos adversos, os estudos mostraram que corticosteroides têm menor probabilidade de causar efeitos adversos locais do que derivados da vitamina D e que o tratamento com corticosteroides tem menor risco de ser interrompido devido a efeitos adversos. Em relação a efeitos adversos sistêmicos, não houve diferença entre os fármacos avaliados e o placebo, entretanto esse achado pode ter ocorrido por falha dos estudos e por curtos períodos de seguimento. Embora as evidências disponíveis tenham mostrado segurança dos corticosteroides tópicos, os riscos conhecidos de seu uso prolongado não podem ser ignorados: risco de rebote na retirada, de atrofia cutânea e de taquifilaxia (48,50). Dessa forma, recomenda-se que corticosteroides sejam utilizados por períodos restritos (de 15-60 dias dependendo do tipo de pele), devendo ser poupadas áreas de pele mais fina e delicada, como face e superfícies flexoras (dobras como pescoço, região inguinal, axilas, região inframamária, fossa cubital e poplítea).

Devido ao curso crônico da psoríase, um paciente geralmente utiliza muitos medicamentos durante sua vida, variando de acordo com períodos de remissão, manutenção e efeitos adversos.

Neste Protocolo, foram incluídos, como tratamentos tópicos à base de corticosteroide, clobetasol e dexametasona. O primeiro tem potência muito alta e pode ser utilizado na maioria das lesões de psoríase. A dexametasona tem potência média, ficando reservada para regiões em que não se pode utilizar clobetasol por risco de atrofia cutânea e telangiectasias, como face, áreas flexurais e genitais. A betametasona não foi incluída, pois as opções propostas foram consideradas de ampla abrangência, não sendo necessário outro fármaco. E, como já mencionado, a mometasona não foi incluída porque tem média potência e já há disponível um corticosteroide tópico com o mesmo perfil, a dexametasona.

8.2 Psoríase moderada a grave

Fototerapia/fotoquimioterapia

Os efeitos da fototerapia estão baseados nas ações da radiação ultravioleta (UV) de imunossupressão local, redução da hiperproliferação epidérmica e apoptose de linfócitos T (35).

A fototerapia é um método terapêutico para tratamento de psoríase, tendo sido considerada de primeira linha para psoríase grave (54). Embora esteja indicada para pacientes com lesões de grandes extensões que não toleram tratamento tópico, também pode ser utilizada em casos em que a área acometida é pequena, mas há muito prejuízo, como ocorre na psoríase palmoplantar. Sua utilização é feita 2-3 vezes/semana (55).

Fototerapia com ultravioleta B (UVB)

A fototerapia com UVB em altas doses é praticamente tão efetiva quanto a com PUVA (ver a seguir), com tempo de tratamento para obtenção de remissão discretamente maior. Ambos os métodos podem ser realizados ambulatorialmente. A radiação com UVB tem a vantagem de não requerer medicamento por via oral, por isso tende a ser mais bem tolerada, além de não necessitar de cuidados extremos após a sessão devido à fotossensibilidade. Ao contrário de PUVA, pode ser utilizada na gestação e lactação e não está contraindicada em casos de insuficiências renal ou hepática avançadas (56).

A fototerapia tradicional com radiação UVB de banda larga foi utilizada por mais de 75 anos. Em 1975, foi publicado artigo mostrando que a dose sub-eritematosa de radiação UVB nos comprimentos de onda de 254-313 nm causava melhora significativa da psoríase. Essa radiação interfere na produção de proteínas e ácidos nucleicos, que leva à redução da proliferação de queratinócitos. Além da redução do número de células de Langerhans, com prejuízo à capacidade de apresentação de antígenos, há redução de secreção de citocinas nos macrófagos. Parece também ocorrer *down-regulation* dos linfócitos Th-17 (57).

Alguns estudos mostraram a eficácia da radiação UVB na psoríase, mas a introdução da forma UVB de banda estreita melhorou muito o desempenho desse tratamento e hoje é sempre preferível ao com UVB de banda larga. As comparações entre radiação UVB de banda larga e de banda estreita têm demonstrado resultado superior para a última. A remissão com comprovação histológica ocorreu em 59% *versus* 88% (58). A manutenção da remissão em 1 ano ocorreu em 33% *versus* 55% (59). A comparação de esquemas de altas doses *versus* baixas doses de radiação UVB de banda estreita demonstrou melhores resultados em menos tempo de tratamento para o esquema de altas doses (60).

O tratamento com radiação UVB é indicado na gestação, constituindo o tratamento de primeira linha para gestantes com psoríase grave ou psoríase gutata que necessitariam de um tratamento sistêmico. Ambos os tratamentos com radiação UVB não demonstraram efeitos teratogênicos. Gestantes devem ser informadas sobre a possibilidade de ocorrer melasma (57).

Radiação UVB *versus* PUVA

A maioria dos pacientes atualmente faz uso de radiação UVB de banda estreita para tratamento da psoríase. Falha de resposta a esta radiação justifica o emprego de PUVA, embora seus efeitos carcinogênicos devam ser lembrados, especialmente nos fototipos mais baixos (56).

A fototerapia com radiação UVB de banda estreita está indicada nas seguintes situações:

- pacientes que não toleram medicamento por via oral;
- pacientes que relatam rápida melhora com exposição solar;
- pacientes com lesões de espessura fina;
- pacientes em gestação ou lactação; e
- pacientes pediátricos. [Deve-se evitar fototerapia em crianças, mas, quando necessária, é preferível a com UVB. Não há estudos demonstrando a segurança de PUVA oral em crianças com menos de 8 anos, mas costuma-se recomendar o uso dessa terapêutica em adolescentes – com mais de 12 anos.] (35).

A fototerapia com psoraleno mais radiação ultravioleta A (PUVA) consiste num grupo de técnicas que utiliza psoralenos para aumentar a sensibilidade à radiação UVA (320-400 nm). Psoralenos são furocumarínicos tricílicos que podem ser encontrados em plantas ou fabricados sinteticamente. O mais utilizado é o 8-metoxipsoraleno (conhecido como 8-MOP). A eficácia da PUVA foi comprovada em dois estudos multicêntricos, um americano e outro europeu (61,62). Embora os protocolos tenham sido diferentes, a base para determinar a dose inicial foi dose eritematosa mínima no primeiro e fototipos de Fitzpatrick no segundo estudo. Ambos chegaram a resultados semelhantes com remissão de 89%. Um ECR comparou PUVA e placebo mais UVA, utilizando escore PASI 75 em 12 semanas para tratamento de psoríase em 40 pacientes (3:1). Os resultados da análise com intenção de tratar foram 60% no grupo PUVA *versus* 0% no grupo placebo ($p < 0,0001$) (63). Um estudo recente comparou PUVA e radiação UVB de banda estreita e verificou que ambos os grupos atingiram escore PASI 75 ou remissão completa em 3 meses de tratamento, mas o grupo PUVA necessitou de menos sessões para o mesmo resultado. O número de efeitos adversos foi menor no grupo radiação UVB de banda estreita e esse método parece ter menor risco de carcinogênese em longo prazo (64).

A fototerapia com PUVA está indicada nas seguintes situações:

- pacientes com placas espessas;
- pacientes com envolvimento palmoplantar, por penetrar melhor nessas regiões;
- pacientes com lesões ungueais; e
- pacientes que apresentaram falha terapêutica à fototerapia com radiação UVB.

Radiação UVB mais PUVA

As duas formas de fototerapia podem ser associadas com redução de doses totais, mas faltam estudos sobre fotocarcinogênese. Assim, seu uso não é recomendado de rotina e também não é recomendado neste Protocolo.

Radiação UVB mais tratamento tópico

Fotoprotetores, especialmente os físicos, como óxido de zinco, podem ser utilizados para proteger áreas que não precisam ser tratadas a fim de evitar efeitos adversos nesses locais.

Corticoides tópicos não alteram resultados da fototerapia. Há estudos contraditórios em relação a calcipotriol, e uma metanálise não mostrou diferença entre fototerapia isolada ou associada a calcipotriol (51). As combinações de Goeckerman e Ingram (57) associam radiação UVB a alcatrão mineral ou antralina. Os resultados pareceram favoráveis, mas o difícil manuseio dos produtos, o tempo gasto com as aplicações e as dificuldades de cobrança e heterogeneidade dos resultados (pois os produtos são manipulados) têm tornado esses esquemas pouco populares. Um estudo avaliou o benefício de derivados do alcatrão em associação com radiação UVB de banda estreita e mostrou melhores resultados com a associação em 12 semanas de tratamento (65).

Radiação UVB mais tratamento sistêmico

A associação de UVB e MTX parece ter bons resultados com a redução da dose utilizada, menos sessões de fototerapia e, assim, menor toxicidade. Os estudos disponíveis são pequenos (26 e 24 pacientes) e abertos, o que prejudica a avaliação de eficácia. Em um dos estudos, houve recaída da doença após a retirada do MTX (66,67). Um ECR recente com 40 pacientes demonstrou benefício da associação na maior rapidez de obtenção do escore PASI 75. Entretanto, houve 27,5% de perdas durante o período de estudo (6 meses) e seguimento pós-tratamento (3 meses) (68). Os resultados da associação de radiação UVB e MTX ainda são contraditórios e não permitem a recomendação desse esquema terapêutico.

A combinação de radiação UVB e ciclosporina não tem sido estudada amplamente em razão do risco de desenvolvimento de câncer cutâneo não melanoma. O uso em longo prazo não é recomendado. Um estudo avaliou a associação sequencial de ciclosporina e radiação UVB em 30 pacientes com psoríase que receberam tratamento com dose baixa do fármaco por 4 semanas e, em seguida, iniciaram regime de fototerapia. As doses acumuladas de fototerapia foram significativamente menores nesse grupo (69).

Já a associação de UVB com retinoides é a mais estudada e comprovadamente reduz doses de radiação e doses acumuladas da acitretina. Um ECR comparou radiação UVB de banda larga e acitretina *versus* radiação UVB de banda larga e placebo, e os resultados foram remissão em 74% *versus* 35% respectivamente (70). Outro ECR duplo-cego multicêntrico (71) comparou radiação UVB de banda larga e placebo *versus* radiação UVB de banda larga e acitretina em 82 pacientes com psoríase grave. Houve melhora da doença em 35% *versus* 79% dos pacientes respectivamente. A associação com radiação UVB de banda estreita também se mostrou favorável. A associação radiação UVB de banda estreita e acitretina mostrou-se superior aos tratamentos individuais para psoríase pustulosa palmoplantar em uma metanálise que avaliou 23 estudos incluindo 724 pacientes (72).

A associação radiação UVB mais tratamentos sistêmicos também está recomendada para o tratamento da psoríase grave.

Tratamento sistêmico

Para o tratamento da psoríase moderada a grave podem ser utilizados tratamentos com esquemas de fototerapia, em particular para os casos moderados. Os casos considerados graves correspondem a 20%-30% do total dos portadores de psoríase, para os quais são indicados os fármacos de uso sistêmico incluídos neste Protocolo. Os fármacos classicamente usados no tratamento sistêmico da psoríase moderada ou grave são o MTX, a acitretina e a ciclosporina.

Um estudo com resultados promissores aventou a possibilidade de uso de azitromicina devido à concomitante infecção estreptocócica subclínica. Porém, mais estudos são necessários para que se justifique uma padronização desse tratamento (73).

Na maioria dos estudos, os fármacos sistêmicos, incluindo os biológicos, são comparados a placebo, o que dificulta a interpretação dos resultados e o real benefício adicional de fármacos novos, com menor experiência de uso, altos custos, potencial de imunodepressão e toxicidade. Uma metanálise comparou os fármacos em questão em 16 estudos clínicos randomizados (ECR) duplos-cegos de cada fármaco *versus* placebo, totalizando 9.384 pacientes com escore PASI 75 como desfecho primário. Essa metanálise mostrou os seguintes resultados para PASI 75 em 8-16 semanas: 77% para infliximabe, 64% para adalimumabe, 44% para etanercepte 100 mg/semana, 33% para ciclosporina, 30% para etanercepte 50 mg/semana e 24% para efalizumabe. Outra metanálise foi feita com ustequinumabe nas doses de 40 e 90 mg, mostrando resultados favoráveis ao medicamento, porém também comparado com placebo (74).Tais estudos ressaltam os bons resultados dos biológicos contra placebo, mas reforçam a necessidade de comparações entre fármacos como fundamental para avaliar seu real benefício na psoríase (40).

Outra metanálise avaliou a eficácia dos tratamentos sistêmicos e fototerapia para psoríase moderada a grave e concluiu que PUVA obteve a maior taxa de boa resposta (73%), seguida de radiação UVB (68%) e de ciclosporina (64%). Nenhum estudo com MTX foi incluído devido a delineamentos inadequados ou má documentação (75).

A acitretina pertence à classe dos fármacos retinoides derivados da vitamina A que passaram a ser utilizados para o tratamento da psoríase na década de 1980 (76). O mecanismo de ação não está completamente esclarecido, mas acredita-se que aja na modulação da proliferação epidérmica e da reação inflamatória (40). O efeito desse fármaco sobre a psoríase crônica em placas é modesto e dependente de dose. Há poucos estudos mostrando sua eficácia em monoterapia nesse tipo de psoríase, mas os resultados medidos utilizando o escore PASI 75 variam de 23%-75%, com doses podendo chegar até 70 mg/dia em 12 semanas (77-79).

A acitretina pode ser utilizada em todos os tipos de psoríase, mas demonstrou melhores resultados na forma pustulosa (redução do escore PASI 75 de até 84%) e eritrodérmica (80). Por não ser fármaco imunossupressor, a acitretina é uma boa opção para pacientes HIV positivo com psoríase moderada a grave (81).

Um artigo avaliou dois estudos similares sobre comparação de altas (50 mg/dia) e baixas (25 mg/dia) doses de acitretina e chegou à conclusão de que a menor dose tem eficácia semelhante com 2-3 vezes menos efeitos adversos (alterações laboratoriais, alopécia e rinite) (82).

A associação de acitretina à fototerapia (radiação UVB ou PUVA) permite a utilização de menores doses tanto da acicretina como da irradiação, o que reduz a toxicidade e o potencial carcinogênico da fototerapia. O efeito sinérgico está relacionado à redução da camada córnea que permite maior suscetibilidade aos efeitos da fototerapia. É recomendado iniciar o uso de acitretina duas semanas antes da primeira sessão de fototerapia (57). Um estudo com 60 pacientes com psoríase grave comparou a eficácia de PUVA em monoterapia ou em associação a acitretina e mostrou melhores resultados com a associação (80% *versus* 96%); entretanto, houve 25% de perdas durante o seguimento, o que pode comprometer os resultados (83).

Um estudo avaliou o benefício adicional de pioglitazona ao tratamento com acitretina em ECR duplo-cego com 41 pacientes e mostrou uma tendência para superioridade da associação *versus* acitretina e placebo; porém, mais estudos são necessários para considerar a recomendação desse esquema de associação (84).

O MTX foi introduzido como antipsoriásico em 1958 e foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 1972 para o tratamento de psoríase grave recalcitrante antes que ECR tivessem sido realizados. Assim, há poucos estudos robustos avaliando sua eficácia e segurança. As diretrizes internacionais apresentam baseiam-se em recomendações de especialistas (76).

O mecanismo de ação exato do fármaco não está totalmente esclarecido. O MTX é estruturalmente um análogo do ácido fólico e, dessa forma, inibe competitivamente a enzima di-hidrofolatorredutase (DHFR), interferindo na síntese do DNA e, consequentemente, na divisão celular (85). Sua ação na psoríase parece estar baseada mais na atuação como fármaco imunossupressor do que como agente antiproliferativo, como se acreditava anteriormente.

Três ensaios clínicos mais recentes avaliaram a eficácia de MTX. Em 2003, Heydendael e colaboradores (86) compararam a eficácia e segurança de MTX com ciclosporina num estudo que randomizou 88 pacientes. A eficácia foi medida utilizando o escore PASI 75 em 16 semanas de seguimento e não apresentou diferença significativa entre os grupos (60% e 71% respectivamente). Entretanto um número maior de pacientes (12/44) necessitou suspender o tratamento por efeitos adversos no grupo MTX (hepatotoxicidade).

Em 2008, Flytstrom e colaboradores (87) também compararam MTX com ciclosporina em ECR com 84 pacientes e seguimento de 12 semanas. O desfecho primário foi a média de alteração do escore PASI em relação ao estado basal: 58% para MTX e 72% para ciclosporina (p = 0,0028).

Saurat e colaboradores (88) realizaram, em 2008, ECR duplo-cego com 250 pacientes comparando as eficácia e segurança de MTX (n = 110), adalimumabe (n = 108) e placebo (n = 53). As taxas de melhora calculadas, utilizando o escore PASI 75 em 16 semanas, foram de 36%, 80% e 19% respectivamente, com diferença estatisticamente significativa entre todos os grupos, mostrando superioridade de adalimumabe. Entretanto, trata-se de apenas um estudo em que o tempo de seguimento foi curto e a segurança de longo prazo não foi avaliada, sendo insuficiente para estabelecer a superioridade de adalimumabe. Chama atenção a alta resposta do grupo tratado com placebo, o que difere de outros estudos (76).

O MTX é recomendado como tratamento sistêmico de primeira linha para psoríase, embora não haja estudos robustos que sustentem tal recomendação. Isso ocorre devido ao uso tradicional do medicamento há mais de 50 anos, com bons resultados clínicos.

A ciclosporina é um fármaco altamente eficaz e de rápida ação sobre a psoríase. Foi descoberta em 1970, sendo inicialmente utilizada como imunossupressor em pacientes transplantados. Os primeiros resultados na psoríase datam de 1979 (89). O mecanismo de ação baseia-se na indução de imunossupressão pela inibição

da enzima calcineurina, que promove a primeira fase de ativação das células T. Dessa forma, ocorre inibição de muitas citocinas inflamatórias, como, por exemplo, interleucina 2 e interferona gama (90).

Em 2008, uma metanálise analisou os principais fármacos utilizados na psoríase moderada a grave em relação à eficácia e tolerabilidade. Foram incluídos ECR com, no mínimo, 50 pacientes. A definição de psoríase moderada a grave foi dada por um escore PASI superior a 7 e o desfecho principal foi eficácia com redução de 75% no escore PASI (PASI 75). Foram analisados 24 ECR totalizando 9.384 pacientes. Desses, 9 estudos avaliaram a ciclosporina, comparando-a com placebo (2), com etretinato (2 com o retinoide substituído pela acitretina), com MTX (1) ou com diferentes doses da própria ciclosporina (4). Os resultados são heterogêneos, mas indicam relevante benefício com ciclosporina na dose de 1,25-3 mg/kg/dia entre 28%-85% no escore PASI 75 e na dose de 5 mg/kg/dia entre 60%-97,2%. A ciclosporina foi significativamente superior a placebo, a MTX e a etretinato. Quanto aos efeitos adversos, a suspensão do tratamento ocorreu em 1,2% dos casos/mês, e o registro de efeitos adversos graves, em 2,3% dos casos/mês (40). A comparação entre ciclosporina (2,5 mg/kg/dia) e micofenolato mofetil (2 g/dia) foi realizada em um ECR aberto com 54 pacientes e mostrou superioridade da ciclosporina em 12 semanas ($p = 0,02$) (91).

Em relação aos fármacos biológicos, os estudos disponíveis com infliximabe (92-94), adalimumabe (95-97), etanercepte (98-103) e ustequinumabe (104-107) comprovam efetividade e segurança apenas contra placebo ou em diferentes esquemas do mesmo fármaco na maioria dos casos e em períodos de seguimento curtos incompatíveis com a natureza crônica da doença. Há seguimentos mais prolongados com perda do cegamento e da comparação. Uma metanálise comparou desfecho de qualidade de vida para uso de fármacos biológicos, e os melhores resultados foram com infliximabe e adalimumabe (108). Outra questão importante é a falta de evidências que demonstre a superioridade desses fármacos sobre os tratamentos sistêmicos convencionais e também entre os fármacos biológicos utilizados para psoríase moderada a grave. Considerando a ausência de períodos de seguimento suficientes que garantam a segurança em longo prazo e os altos custos, além dos efeitos adversos descritos nos estudos, considera-se prematura a inclusão dos fármacos biológicos na lista de medicamentos para tratamentos rotineiros de psoríase fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (109).

Em resumo, para fins de tratamento, a psoríase pode ser dividida em leve ou moderada (igual ou superior a 19% da superfície corporal ou escore PASI inferior a 12) e grave (igual ou superior a 20% da superfície corporal ou escore PASI igual ou superior a 12).

Nos pacientes com psoríase leve ou moderada, o tratamento deve ser iniciado com hidratação da pele associada a uso de corticosteroides tópicos (dexametasona em regiões de pele fina e clobetasol nas demais regiões). Se houver boa resposta terapêutica, pode-se iniciar a regressão do uso do corticosteroide (por exemplo, apenas nos finais de semana) e a manutenção com emolientes/hidratantes, pomada de alcatrão ou de ácido salicílico. Caso não ocorra melhora, pode-se associar o calcipotriol. Se ainda assim não houver melhora clínica, deve-se considerar fototerapia ou tratamentos sistêmicos na mesma sequência da protocolada para a psoríase grave.

Nos pacientes com psoríase grave, deve-se utilizar tratamento tópico (incluindo emolientes) na mesma sequência da protocolada para a psoríase leve ou moderada associado a outras terapêuticas. Inicialmente, se houver disponibilidade de fototerapia, deve-se iniciar radiação UVB de banda estreita ou PUVA. Se a resposta for adequada, mantém-se o tratamento com reavaliações periódicas a cada três meses. Se não houver melhora, recomenda-se iniciar tratamento sistêmico: o MTX é o fármaco de primeira linha e a acitretina, de segunda (pode ser primeira linha no caso de psoríase pustulosa, recomendando-se, assim, o MTX como segunda linha terapêutica). Caso não ocorra melhora, pode-se utilizar a ciclosporina, que é a terceira linha. A ciclosporina não deve ser usada em associação com fototerapia. Deve-se considerar também o rodízio de tratamentos com o objetivo de minimizar efeitos adversos e doses acumuladas. Os tratamentos são utilizados durante o tempo previsto ou até que se atinjam as doses máximas recomendadas, ou até que ocorram efeitos adversos que precipitem sua suspensão ou até que ocorra remissão da doença. Como a psoríase é uma doença crônica com recidivas e remissões, os tratamentos devem ser alternados com vistas a reduzir efeitos adversos.

8.3 Fármacos

- Ácido salicílico: pomada a 5%
- Alcatrão mineral: pomada a 1%
- Clobetasol: creme a 0,05%
- Clobetasol: solução capilar a 0,05%
- Dexametasona: creme a 0,1%
- Calcipotriol: pomada a 0,005%
- Acitretina: cápsulas de 10 e 25 mg
- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg e ampolas de 50 mg/2 mL
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/mL frasco de 50 mL

NOTA: O psoraleno se inclui no procedimento 0303080116 - Fototerapia com fotossensibilização (por sessão), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

8.4 Esquemas de administração

Como medida geral, creme hidratante (com ureia a 5%-20% e lactato e amônia a 10%, por exemplo) devem ser utilizados. Deve-se aplicar nas lesões 1 vez/dia.

Corticosteroides tópicos:

Clobetasol creme e solução capilar a 0,05% e dexametasona creme a 0,1% podem ser utilizados 1-3 vez(es)/dia por períodos inferiores a 30 dias e 2 vezes/semana na fase de manutenção. O tratamento poderá ser oclusivo nas lesões cutâneas com filme de polietileno caso sejam elas hiperceratóticas ou xeróticas, para aumentar a penetração do fármaco. A dose máxima semanal não deve ser superior a 50 g.

Calcipotriol em pomada:

Deve ser utilizado 2 vezes/dia no início do tratamento, podendo ser reduzido para 1 vez/dia na fase de manutenção. A dose semanal não deve exceder 100 g.

Ácido salicílico a 5% em pomada:

Deve ser aplicada nas lesões hiperceratóticas 1 vez/dia.

Alcatrão mineral a 1% em pomada:

Deve ser utilizado diariamente nas lesões de psoríase.

UVB:

Os esquemas de doses e cronograma de aplicação das sessões 2-3/semana estão reproduzidos abaixo (quadros 3 e 4).

Quadro 3 - Esquema de Dose e Cronograma para Radiação UVB de Banda Larga (tratamento 2-3 vezes/semana) (57)

Fototipo*	Dose UVB inicial (mJ/cm²)	Incremento da dose a cada sessão (mJ/cm²)
I	20	5
II	25	10
III	30	15
IV	40	20
V	50	25
VI	60	30
Dose eritematosa mínima (DEM)		
Primeira sessão	50% da DEM	
Sessões 1-10	Aumento de 25% da DEM inicial.	
Sessões 11-20	Aumento de 10% da DEM inicial.	
Mais de 21 sessões	De acordo com o dermatologista.	
Se houver perda de sessões		
4-7 dias	Manter a dose.	
1-2 semanas	Reduzir a dose em 50%.	
2-3 semanas	Reduzir a dose em 75%.	
3-4 semanas	Reiniciar.	

* Fototipo de Fitzpatrick: graduação da cor da pele e reatividade à exposição solar, desde pele muito branca até preta.

Quadro 4 - Esquema de Dose e Cronograma para Radiação UVB de Banda Estreita (tratamento 2-3 vezes/semana) (57)

Fototipo*	Dose radiação UVB inicial (mJ/cm²)	Incremento da dose a cada sessão (mJ/cm²)	Dose máxima
I	130	15	2.000
II	220	25	2.000
III	260	40	3.000
IV	330	45	3.000
V	350	60	5.000
VI	400	65	5.000
Dose eritematosa mínima (DEM)			
Primeira sessão	50% da DEM		
Sessões 1-20	Aumento de 10% da DEM		
Mais de 21 sessões	De acordo com o dermatologista		
Se houver perda de sessões			
4-7 dias	Manter a dose.		
1-2 semanas	Reduzir a dose em 25%.		
2-3 semanas	Reduzir a dose em 50% ou reiniciar.		
3-4 semanas	Reiniciar.		
Manutenção do tratamento após 95% de melhora			
Semanal	4 semanas	Manter a dose.	
Quinzenal	4 semanas	Reduzir a dose em 25%.	
Mensal	A critério médico	50% da dose máxima.	

* Fototipo de Fitzpatrick: graduação da cor da pele e reatividade à exposição solar, desde pele muito branca até preta.

PUVA:

O 8-MOP oral deve ser administrado 1 hora e 30 minutos antes da sessão de fototerapia. Recomenda-se evitar alimentação 1 hora antes e 1 hora após a sessão (a alimentação diminui e lentifica a absorção do psoraleno). Na fase inicial do tratamento, as sessões são realizadas 2-3 vezes/semana com intervalo de 48 horas, o que permite a melhora do eritema. Os primeiros resultados começam a ser vistos em 1 mês de tratamento. Geralmente são necessárias 20-25 sessões, que podem ser repetidas na manutenção (quadros 5 e 6). O tratamento com psoraleno tópico utiliza 0,1% de 8-MOP em emoliente que deve ser aplicado 30 minutos antes da sessão. Pode levar até 30 sessões para um resultado ser percebido. O primeiro curso pode ter duração de 30-40 sessões e ser repetido se necessário.

Quadro 5 - Doses de 8-MOP Oral para PUVA (0,4-0,6 mg/kg) (57)

Peso do paciente (kg)	Dose (mg)
Menos de 30	10
30-65	20
66-91	30
Mais de 91	40

Quadro 6 - Doses de Radiação UVA para PUVA (tratamento 2-3 vezes/semana) (57)

Fototipo	Dose inicial (J/cm²)	Incrementos (J/cm²)	Dose máxima (J/cm²)
I	0,5	0,5	8
II	1,0	0,5	8
III	1,5	1,0	12
IV	2,0	1,0	12
V	2,5	1,5	20
VI	3,0	1,5	20

Acitretina:

A dose inicial recomendada é de 25 mg/dia, com aumento gradual em 2-4 semanas até a dose máxima de 75 mg/dia (0,5-1 mg/kg/dia). O aumento da dose deve levar em consideração a tolerância aos efeitos adversos mucocutâneos. A resposta pode levar de 3-6 meses para obtenção da melhora máxima (76). Para casos pediátricos, a dose preconizada é de 0,4-0,5 mg/kg/dia, com dose diária máxima não ultrapassando 35 mg. A acitretina pode ser associada à fototerapia PUVA, método conhecido como Re-PUVA, e também à fototerapia com radiação UVB. Efeitos adversos mais comuns são fechamento precoce de epífises. Há ampla experiência de uso pediátrico prolongado desse fármaco em doenças da queratinização. Recomendam-se radiografias de mãos e punhos anuais. Deve-se observar a anticoncepção em adolescentes e monitorizar, conforme protocolo de adultos, com teste de gestação mensal (110).

Metotrexato:

O MTX deve ser administrado por via oral ou parenteral (subcutâneo ou intramuscular), em dose única semanal ou em até 3 administrações semanais com 12 horas de intervalo. Inicialmente, recomenda-se uma dose-teste com 2,5-5 mg e coleta de material para exames após 1 semana. A dose inicial é de 7,5 mg, podendo ser aumentada gradualmente até a obtenção de resposta clínica ou até a dose máxima de 30 mg/semana (76). Não há estudos comparando a apresentação oral com a injetável, mas sabe-se que a segunda reduz a intolerância gástrica e tem melhor biodisponibilidade em doses elevadas. A administração de MTX por via oral pode ter absorção errática devido à saturação do mecanismo de transporte ativo do fármaco no intestino. Por exemplo, a absorção de 17 mg de MTX é 13,5% menor do que a da dose de 7,5 mg. A via subcutânea cria uma espécie de atalho que aumenta a biodisponibilidade do fármaco (111). A recomendação da via injetável para administração deve ser restrita a casos de intolerância gástrica ou falha de resposta ao tratamento em que se suspeite de baixa absorção do fármaco pela via oral.

É recomendável a suplementação de ácido fólico como forma de prevenir efeitos adversos, especialmente os gastrointestinais e hematológicos; no entanto, há discordância quanto ao esquema de dose, sendo preconizados 5 mg/semana 2 dias após a ingesta do fármaco (54,55,112).

Embora o MTX esteja aprovado pela ANVISA apenas para artrite reumatoide juvenil, pode ser utilizado para tratamento de psoríase em crianças na dose de 1,0-1,5 mg/kg/semana. Os principais efeitos adversos são hepatotoxicidade, intolerância gástrica e estomatite (76,110).

Ciclosporina:

A dose inicial é de 2,5 mg/kg/dia, podendo ser aumentada a cada 2-4 semanas em 0,5 mg/kg até 5 mg/kg/dia. O tempo de tratamento para obtenção da resposta máxima é de 12-16 semanas, devendo-se evitar períodos prolongados pela toxicidade renal cumulativa. Dois anos é o tempo máximo de tratamento recomendável, pois, a partir desse período, aumenta o risco de nefrotoxicidade irreversível (54,55). É recomendado dividir a dose diária em duas tomadas e evitar ingestão de suco de pomelo (*grapefruit*), pois há aumento da concentração plasmática do fármaco por inibição do citocromo P-450 (76). Aprovada para tratamento de psoríase em adultos, a ciclosporina pode ser utilizada em casos pediátricos refratários a outros tratamentos na dose de 2-5 mg/kg/dia por 3-4 meses; após, deve-se tentar a retirada gradual para evitar o fenômeno de rebote (35).

8.5 Tempo de tratamento – critérios de interrupção

Os tratamentos sistêmicos e fototerapia devem ser utilizados até que ocorra melhora clínica completa (remissão) ou parcial (escore PASI 75-90 ou DLQI com escore igual ou inferior a 5), após deve ser instituído tratamento tópico, seguindo o escalonamento deste Protocolo. Nessa situação, os fármacos sistêmicos devem ser suspensos e apenas reiniciados se ocorrer nova exacerbação de psoríase. Se não houver efeitos adversos, o mesmo fármaco poderá ser mantido até a remissão. Para reiniciar um tratamento sistêmico, observam-se resposta prévia, efeitos adversos e uso prolongado de fármacos que possam causar dano cumulativo (MTX e ciclosporina). A ciclosporina, por exemplo, deve ser utilizada por até 2 anos em adultos; em crianças não há estudos específicos, mas a utilização de rotina tem demonstrado perfil de segurança similar ao dos adultos, razão por que se recomenda a mesma orientação. A acitretina deve ser interrompida se houver hiperlipidemia (triglicerídios acima de 800 mg/dl) (35,41).

8.6 Benefícios esperados

Os tratamentos propostos devem ter por objetivo, ao final de 16 semanas (e, na manutenção, a cada 8 semanas), a redução do escore PASI em 75% (escore PASI 75) ou do DLQI com escore igual ou inferior a 5.

9 Monitorização

A monitorização da psoríase poderá ser realizada ambulatorialmente, mas os pacientes que necessitam de fototerapia ou de medicamentos sistêmicos devem ser acompanhados em serviços especializados em dermatologia. As consultas poderão ter intervalos variáveis dependendo do tipo de tratamento em uso e da necessidade de exames de monitorização necessários. É importante a adoção de uma forma objetiva para medir a melhora da psoríase, seja com a aplicação do escore PASI (ideal), seja com a medida da superfície corporal afetada. Por se tratar de uma doença crônica, com remissões e recidivas, é necessário que se estabeleça um bom vínculo do paciente com a equipe e que seja realizado o rodízio de tratamentos, visando a minimizar seus riscos.

Tratamento tópico

Os corticosteroides tópicos (clobetasol, dexametasona) são geralmente bem tolerados. O uso prolongado está relacionado a atrofia cutânea, como estrias, adelgaçamento da pele e telangiectasias. Alteração na pigmentação e hipertricose foram relatadas. O uso em grandes superfícies pode levar a absorção sistêmica, com resultante hipercortisolismo, especialmente em crianças. Em raros casos de tratamento tópico, está descrito o surgimento da forma pustulosa como rebote na retirada do corticosteroide, a qual deverá ser tratada de acordo com a gravidade da apresentação da doença.

O calcipotriol pode provocar irritação local transitória, dermatite facial e dermatite perioral. Sempre associado à proteção solar, deve ser utilizado com cautela na face por risco de dermatite de contato irritativa e fotossensibilidade.

O ácido salicílico pode desencadear irritação local quando utilizado em superfícies extensas. Especialmente em crianças, pode ocorrer salicilismo.

O alcatrão mineral provoca irritação local.

Fototerapia – Psoraleno mais radiação UVA (PUVA)

Os efeitos adversos mais comuns são eritema, prurido, xerose, pigmentação irregular e sintomas gastrointestinais, como náuseas e vômitos. Tontura e cefaleia são mais raros, podendo, em geral, ser corrigidos com alteração da dose do psoraleno ou da radiação. Outros efeitos adversos são bolhas, foto-onicólise e melanoníquia; em longo prazo, fotoenvelhecimento, poiquilodermia e lentigos PUVA. É necessária proteção ocular para evitar catarata durante a sessão e no restante do dia (se psoraleno por via oral). O risco de carcinoma espinocelular é dependente de dose e torna-se maior se o paciente for submetido ao uso subsequente de ciclosporina (57). O aumento de risco para melanoma é controverso. Estudos europeus não mostraram associação, mas um estudo americano evidenciou aumento de risco em 5 vezes (113). O risco de carcinoma espinocelular é 14 vezes maior nos pacientes tratados com

PUVA em altas doses em comparação com os tratados com baixas doses (114). Pode ocorrer baixo peso ao nascimento. Não foram observadas malformações congênitas. O tratamento tópico tem baixa absorção quando aplicado em pequenas áreas, mas pode ser detectado sistemicamente se grandes extensões de pele forem tratadas.

Cautela deve ser tomada em pacientes de fototipos I e II ou previamente expostos a arsênico, radiação ionizante, MTX ou ciclosporina. Em pacientes com claustrofobia ou baixa tolerância a calor, a fototerapia deve ser evitada.

Fototerapia - Radiação UVB de banda larga

Os efeitos adversos agudos são eritema, prurido, queimação e sensação de ferroada. Deve ser realizada proteção ocular com óculos recomendados, para reduzir o risco de catarata. Pode ocorrer reativação de herpes simples. Os efeitos em longo prazo são decorrentes do fotoenvelhecimento, como rugas, efélides, melanoses e telangiectasias. A exposição a mais de 300 sessões está associada a tumores genitais em homens que não utilizaram proteção local, por isso indica-se seu uso a todos os pacientes. Além disso, recomenda-se cobrir a face se não há lesões ou utilizar doses mínimas se houver. Uma revisão sistemática concluiu que o risco de carcinogênese cutânea excedente não ultrapassa 2% por ano de tratamento (115).

Radiação UVB de banda estreita

A queimação relatada com esse método é comparável a que ocorre com a radiação UVB de banda larga. Podem ocorrer bolhas. Entretanto, como a radiação UVB de banda estreita é mais eficaz, as doses são menores e a carcinogênese torna-se comparável. Em uma revisão de 3.867 pacientes tratados com média de 29 sessões (352 pacientes com mais de 100 sessões), não houve associação com carcinoma basocelular, espinocelular ou melanoma (116).

Deve-se ter cautela e avaliar risco-benefício nos pacientes previamente expostos à radiação (Grens ou raios X), arsênico, nos fototipos I e II e nos com história de melanoma ou múltiplos cânceres de pele não melanoma.

Atualmente, a fototerapia com radiação UVB de banda estreita é o tratamento de primeira linha em fototerapia para psoríase devido aos bons resultados que apresenta e à baixa incidência de efeitos adversos. Após o desenvolvimento da banda estreita, a radiação UVB de banda larga entrou em desuso por seu maior risco de carcinogênese.

A fototerapia em qualquer das formas de administração está contraindicada para casos de xerodermapigmentoso, albinismo e dermatoses fotossensíveis (como lúpus eritematoso sistêmico).

Tratamento sistêmico

Acitretina

Na avaliação pré-terapêutica, devem ser dosados as transaminases/aminotransferases hepáticas (TGP/ALT e TGO/AST), fosfatase alcalina, bilirrubinas, gama-GT, colesterol total e frações, triglicerídios, ureia, creatinina e glicose e procedidos a hemograma completo, VHS, teste de gravidez e exame qualitativo de urina. Em crianças, é obrigatória a avaliação da idade óssea com radiografias de mãos e punhos para avaliar a normalidade da taxa de crescimento uma vez iniciado o tratamento. Havendo disponibilidade, densitometria óssea deve ser solicitada para adultos na faixa etária de risco para osteoporose.

Na sequência do tratamento, lipídios devem ser dosados a cada 2 semanas nas primeiras 8 semanas e, após, a cada 6-12 semanas. Hemograma, provas de função renal (creatinina) e hepática (TGP/ALT e TGO/AST) devem ser monitorizados a cada 3 meses.

Hiperlipidemia é a alteração laboratorial mais comum com o uso de acitretina. Cerca de 25%-50% dos pacientes apresentam hipertrigliceridemia. O risco para hiperlipidemia é maior em pacientes com obesidade, diabetes melito e alto consumo de álcool. Pacientes em tratamento prolongado e com níveis cronicamente elevados têm maior risco de aterosclerose e podem necessitar de terapia medicamentosa para a hiperlipidemia associada a acitretina. Raros casos de pancreatite grave, incluindo casos fatais, foram relatados (76). O medicamento deve ser interrompido se os triglicerídios superarem o nível sérico de 800 mg/dl, mesmo com o uso de fibratos pelo risco de pancreatite. Nesses casos, os pacientes devem ser tratados de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

A acitretina pode causar hepatite medicamentosa. Cerca de 13%-16% dos pacientes apresentam elevação de aminotransferases com o uso de acitretina. Sugerem-se para o monitoramento dessas enzimas os mesmos critérios utilizados para o MTX (elevações discretas são comuns; se exceder 2 vezes o limite normal, aumentar a frequência das dosagens; se exceder 3 vezes o limite, considerar a redução da dose; e se exceder 5 vezes o limite normal, suspender o fármaco). Pacientes em uso de acitretina não devem doar sangue.

Alterações ósseas podem ocorrer em longo prazo. A monitorização por radiografias deve ser realizada em pacientes que relatarem dor óssea ou redução da mobilidade. Os efeitos adversos da acitretina são reversíveis, exceto a hiperostose (55).

Teratogenicidade é a principal questão referente à segurança, sendo a acitretina classificada na categoria X (altamente insegura durante a gestação, com risco suplantando qualquer benefício). As malformações que podem ser causadas são numerosas e incluem cardiovasculares, oculares, auditivas, do sistema nervoso central, craniofaciais e esqueléticas, com o risco maior entre a terceira e a sexta semanas de gestação. Embora tenha meia-vida de 49 horas, esse fármaco tem um metabólito (etretinato) com meia-vida de 168 dias, podendo levar até 3 anos para que ocorra a eliminação completa do organismo (76), portanto a acicretina deve ser evitada em mulheres em idade fértil.

Os efeitos adversos mais comuns são queilite, alopecia, xerose, prurido, fragilidade cutânea, xeroftalmia, cegueira noturna, boca seca, paroníquia, parestesias, cefaleia, pseudotumor *cerebri* (hipertensão intracraniana, mais comum quando associado a tetraciclinas), náuseas, dor abdominal, dor articular, mialgias e alterações de provas de função hepática.

Deve ser avaliado o risco nas seguintes situações: hiperlipidemia, diabetes melito, osteoporose e uso concomitante com tetraciclinas, em razão de hipertensão intracraniana.

Metotrexato

Os seguintes exames laboratoriais devem ser realizados antes do início do tratamento com MTX: hemograma completo e VHS, ureia, glicose, creatinina, TGP/ALT e TGO/AST, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina, sorologias para hepatites e anti-HIV, teste de gestação, sumário de urina, reação de Mantoux (PPD) e radiografia de tórax (76). Durante o seguimento, devem ser solicitados a cada 2-4 semanas no primeiro mês e, após, a cada 1-3 meses: hemograma completo e velocidade de sedimentação globular (VSG), ureia, glicose, creatinina, TGP/ALT e TGO/AST, fosfatase alcalina, gama-GT, albumina e teste de gravidez. A toxicidade hepática crônica a MTX segue um padrão histológico semelhante ao da esteato-hepatite não alcoólica. Além disso, o fármaco tende a piorar esse padrão quando pré-existente. Biópsia hepática é desnecessária para pacientes que irão iniciar o tratamento, desde que não apresentem os fatores de risco para hepatotoxicidade por MTX: etilismo atual, provas de função hepática persistentemente alteradas, doença hepática crônica incluindo hepatite B ou C, história familiar de hepatopatia genética, diabetes melito, obesidade, uso concomitante de fármacos hepatotóxicos e hiperlipidemia de fármacos. O MTX pode causar fibrose hepática cumulativa nem sempre detectável por dosagem das enzimas hepáticas. A indicação de biópsia com o objetivo de avaliar se há fibrose hepática ainda é muito discutida. Quando o paciente atinge 3,5-4 g de dose total, sugere-se, alternativamente, realizar biópsia, substituir o fármaco (suspendendo o MTX) ou manter o fármaco e acompanhar com provas de função hepática. A suspenção está indicada apenas se os níveis de TGO/AST estiverem 9 vezes acima do valor normal (76). Em crianças, recomenda-se realizar monitorização conforme o preconizado para os adultos.

Os efeitos adversos descritos são elevação dos níveis de TGP/ALT e TGO/AST (elevações discretas são comuns; se exceder 2 vezes o limite normal, aumentar a frequência das dosagens; se exceder 3 vezes o limite, considerar a redução da dose; e se exceder 5 vezes o limite normal, suspender o MTX) (76).

Outros efeitos adversos são anemia, leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica, pneumonite intersticial, alveolite, estomatite ulcerativa, náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, febre e calafrios, tontura, redução de resistência a infecções, sangramento gastrointestinal, fotossensibilidade e alopecia. Pacientes masculinos devem ser orientados quanto à adoção de medidas contraceptivas.

Constituem contraindicações absolutas: gestação, amamentação, etilismo, cirrose, imunodeficiência, hipoplasia de medula óssea, leucopenia, trombocitopenia ou anemia significativa e

hipersensibilidade ao MTX. São contraindicações relativas: incapacidade de compreensão sobre o tratamento, alterações na função renal, infecção ativa, obesidade e diabetes melito (76).

Ciclosporina

Pode ser considerada terapêutica de resgate mais do que uma escolha para tratamento em longo prazo; portanto deve ser utilizada durante o tempo mínimo para obter remissão da psoríase e por um período máximo de 2 anos. Pode ocasionar rebote clínico.

A análise pré-terapêutica inclui duas medidas da pressão arterial em dias diferentes e duas dosagens de creatinina e ureia em dias diferentes. Exame qualitativo de urina, hemograma e VSG, perfil lipídico, provas de função hepática e dosagem de magnésio, cálcio, ácido úrico e potássio séricos também devem ser realizados. Deve-se considerar a realização de reação de Mantoux (PPD), radiografia de tórax e teste de gestação para mulheres em idade fértil.

Durante o tratamento, deve-se repetir a medida da pressão arterial, a dosagem de creatinina e ureia a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses e, depois, mensalmente com os demais exames. Recomenda-se que os pacientes que apresentarem aumento dos níveis de creatinina igual ou superior a 25% em relação ao exame basal em duas ocasiões diferentes com 2 semanas de intervalo devem ter a dose de ciclosporina reduzida em 25%-50%. A creatinina deverá ser monitorizada por 30 dias com dosagens quinzenais; se a alteração se mantiver, deverá ser feita nova redução da dose em 25%-50%. Na hipótese de os níveis de creatinina continuarem se elevando, o fármaco deverá ser suspenso. Recomenda-se não ultrapassar 12 meses de tratamento, já que deve ser utilizada para controle agudo da dermatose. A redução da dose deve ser gradual (0,5 mg/kg a cada 15 dias) para evitar o fenômeno de rebote (117). Devem ser evitadas vacinas com vírus vivos e mantida cautela com infecções sistêmicas e diabetes melito mal controlado.

Os efeitos adversos mais comuns são insuficiência renal aguda e crônica, hipertensão arterial, cefaleia, tremor, parestesia, hipertricose, hiperplasia gengival, acne, náuseas, vômitos, diarreia, mialgias, sintomas gripais, letargia, ginecomastia, hipertrigliceridemia, hipomagnesemia, hipercalemia, hiperbilirrubinemia, hiperuricemia e aumento de risco para infecções. Em longo prazo, há risco de neoplasias (cutâneas e linfoproliferativas).

Experiência clínica com ciclosporina em crianças para tratamento de dermatoses ou afecções reumatológicas tem demonstrado efeitos adversos e complicações semelhantes aos dos adultos (76).

Constituem contraindicações absolutas: anormalidades da função renal, hipertensão arterial sistêmica não controlada e malignidades (especialmente hematológicas e cutâneas, exceto carcinoma basocelular) (55); são contraindicações relativas: pacientes imunossuprimidos ou com infecção ativa, gestação (podendo estar associada a trabalho de parto prematuro e a baixo peso ao nascimento) e amamentação. Devem ser evitadas vacinas de vírus vivos (76). Pacientes com maior risco para efeitos adversos são os idosos, obesos, diabéticos, hipertensos e etilistas (117).

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 do uso dos medicamentos.

Os pacientes com psoríase grave devem ser atendidos em serviços especializados em dermatologia.

11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

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

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L, Augustin M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. Dermatology. 2008;217:169-72.
2. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. J Am Acad Dermatol. 2009;60:394-401.
3. Augustin M, Kruger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K. Disease severity, quality of life and health care in plaque-type

psoriasis: a multicenter cross-sectional study in Germany. Dermatology. 2008;216:366-72.
4. Silva JDT MM, Bonamigo RR. Estratégias de coping e níveis de estresse em pacientes portadores de psoríase. An Bras Dermatol. 2006;81:143-9.
5. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol. 2007;16:779-98.
6. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. Jama. 2006;296:1735-41.
7. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2007;57:347-54.
8. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. Atherosclerosis. 2007;190:1-9.
9. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:416-22.
10. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. Br J Dermatol. 2008;159:1116-23.
11. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. Eur J Epidemiol. 2004;19:225-30.
12. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1,380 patients. J Invest Dermatol. 1988;91:197-201.
13. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006;55:829-35.
14. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. N Engl J Med. 2005;352:1899-912.
15. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25:563-7.
16. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. J Am Acad Dermatol. 1999;41:401-7.
17. Freedberg I EA, Klaus W, Austen K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
18. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370:263-71.
19. Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15:20-3.
20. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13:450-6.
21. Aslanian FM, Lisboa FF, Iwamoto A, Carneiro SC. Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:141-2.
22. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. Br J Dermatol. 2006;155:729-36.
23. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009;60:643-59.
24. Berard F, Nicolas JF. [Physiopathology of psoriasis]. Ann Dermatol Venereol. 2003;130:837-42.
25. Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2006;10:iii-iv, xiii-xvi, 1-239.
26. Mease PJ. Psoriatic arthritis assessment and treatment update. Curr Opin Rheumatol. 2009;21:348-55.
27. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, Jackson JM, Boh EE, Strober BE, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. J Dermatolog Treat. 2006;17:343-52.
28. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26:314-20.
29. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. Nat Rev Immunol. 2005;5:699-711.
30. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64 Suppl 2:ii18-23; discussion ii4-5.

31. Hodge L, Comaish JS. Psoriasis: current concepts in management. Drugs. 1977;13:288-96.
32. Voorhees JJ. Pathophysiology of psoriasis. Annu Rev Med. 1977;28:467-73.
33. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. J Investig Dermatol Symp Proc. 2004;9:136-9.
34. Sampogna F, Gisondi P, Tabolli S, Abeni D. Impairment of sexual life in patients with psoriasis. Dermatology. 2007;214:144-50.
35. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi MD. Psoríase na infância e na adolescência. An Bras Dermatol. 2009;84:9-20.
36. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. Am J Dermatopathol. 1979;1:199-214.
37. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. In situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. Arch Dermatol Res. 1983;275:181-9.
38. Farhi D, Falissard B, Dupuy A. Global assessment of psoriasis severity and change from photographs: a valid and consistent method. J Invest Dermatol. 2008;128:2198-203.
39. Martins GA, Arruda L, Mugnaini ASB. Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida em pacientes de psoríase. An Bras Dermatol. 2004;79:521-35.
40. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol. 2008;159:513-26.
41. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.
42. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. Ann Rheum Dis. 2005;64:ii65-8; discussion ii9-73.
43. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. Br J Dermatol. 2005;152:861-7.
44. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. J Am Acad Dermatol. 2000;42:796-802.
45. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, Elsner P, Grob JJ, Coenraads PJ, et al. Randomized clinical trials for psoriasis 1977-2000: the EDEN survey. J Invest Dermatol. 2003;120:738-41.
46. Seite S, Khemis A, Rougier A, Ortonne JP. Emollient for maintenance therapy after topical corticotherapy in mild psoriasis. Exp Dermatol. 2009;18:1076-8.
47. Tiplica GS, Salavastru CM. Mometasone furoate 0.1% and salicylic acid 5% vs. mometasone furoate 0.1% as sequential local therapy in psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:905-12.
48. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;CD005028.
49. van de Kerkhof PC, Wasel N, Kragballe K, Cambazard F, Murray S. A two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate provides rapid, effective treatment of psoriasis vulgaris regardless of baseline disease severity. Dermatology. 2005;210:294-9.
50. Fenton C, Plosker GL. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a review of its use in the treatment of psoriasis vulgaris. Am J Clin Dermatol. 2004;5:463-78.
51. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CE. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. Arch Dermatol. 2000;136:1536-43.
52. Menter A, Abramovits W, Colon LE, Johnson LA, Gottschalk RW. Comparing clobetasol propionate 0.05% spray to calcipotriene 0.005% betamethasone dipropionate 0.064% ointment for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Drugs Dermatol. 2009;8:52-7.
53. Tan J, Thomas R, Wang B, Gratton D, Vender R, Kerrouche N, et al. Short-contact clobetasol propionate shampoo 0.05% improves quality of life in patients with scalp psoriasis. Cutis. 2009;83:157-64.
54. Takahashi MD. Consenso Brasileiro de Psoríase. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009
55. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23 Suppl 2:1-70.
56. Matz H. Phototherapy for psoriasis: what to choose and how to use: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28:73-80.
57. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and

photochemotherapy. J Am Acad Dermatol. 2010;62:114-35.
58. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. Arch Dermatol. 1997;133:1514-22.
59. Larko O, Swanbeck G. Home solarium treatment of psoriasis. Br J Dermatol. 1979;101:13-6.
60. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PC, Evers AW, Gerritsen MJ. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. Br J Dermatol. 2009;161:1351-6.
61. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. J Invest Dermatol. 1977;68:328-35.
62. Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. Lancet. 1981;1:853-7.
63. Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chavez-Frazier A, Bandow GD, Malick F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. J Am Acad Dermatol. 2009;61:793-8.
64. Stern RS, Study PF-U. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. J Am Acad Dermatol. 2012;66:553-62.
65. Bagel J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone. J Drugs Dermatol. 2009;8:351-7.
66. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 2006;54:1013-8.
67. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate--ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1982;7:758-62.
68. Mahajan R, Kaur I, Kanwar AJ. Methotrexate/narrowband UVB phototherapy combination vs. narrowband UVB phototherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis--a randomized single-blinded placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:595-600.
69. Calzavara-Pinton P, Leone G, Venturini M, Sala R, Colombo D, La Parola IL, et al. A comparative non randomized study of narrow-band (NB) (312 +/- 2 nm) UVB phototherapy versus sequential therapy with oral administration of low-dose Cyclosporin A and NB-UVB phototherapy in patients with severe psoriasis vulgaris. Eur J Dermatol. 2005;15:470-3.
70. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. J Am Acad Dermatol. 1991;24:591-4.
71. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, Koster W, Lengen W, Lensing W, et al. Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. Arch Dermatol. 1990;126:482-6.
72. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths CE. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD001433.
73. Saxena VN, Dogra J. Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial. Eur J Dermatol. 2010;20:329-33.
74. Tan JY, Li S, Yang K, Ma B, Chen W, Zha C, et al. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: a meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2011;22:323-36.
75. Spuls PI, Witkamp L, Bossuyt PM, Bos JD. A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. Br J Dermatol. 1997;137:943-9.
76. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol. 2009;61:451-85.
77. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, Orfanos CE, Plewig G, Wokalek H, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. J Am Acad Dermatol. 1988;19:458-68.
78. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, Bjerke JR, Falk ES, Gip L, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. Results of a Nordic multicentre study. Acta Derm Venereol. 1989;69:35-40.

79. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. Br J Dermatol. 1998;138:84-9.
80. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, et al. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. J Dermatol. 1999;26:141-9.
81. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Dermatol. 1997;133:711-5.
82. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, Murad EJ, Rowell R, Feldman SR. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. Arch Dermatol. 2006;142:1000-4.
83. Tanew A, Guggenbichler A, Honigsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. J Am Acad Dermatol. 1991;25:682-4.
84. Mittal R, Malhotra S, Pandhi P, Kaur I, Dogra S. Efficacy and safety of combination Acitretin and Pioglitazone therapy in patients with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arch Dermatol. 2009;145:387-93.
85. Roenigk HH, Jr., Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. J Am Acad Dermatol. 1998;38:478-85.
86. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2003;349:658-65.
87. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158:116-21.
88. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008;158:558-66.
89. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. N Engl J Med. 1979;301:555.
90. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, Carter DM, Sehgal PB, Fu SM, et al. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. J Invest Dermatol. 1992;98:302-9.
91. Beissert S, Pauser S, Sticherling M, Frieling U, Loske KD, Frosch PJ, et al. A comparison of mycophenolate mofetil with ciclosporine for the treatment of chronic plaque-type psoriasis. Dermatology. 2009;219:126-32.
92. Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol. 2008;159:274-85.
93. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Jr., Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. J Am Acad Dermatol. 2008;58:125-35.
94. Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD, Martel MJ, Cheung S. Biologics in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview. J Cutan Med Surg. 2009;13 Suppl 2:S49-57.
95. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. J Am Acad Dermatol. 2006;55:598-606.
96. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58:106-15.
97. Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, Gu Y, Goldblum OM. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2010;63:448-56.
98. Gottlieb AB, Leonardi CL, Goffe BS, Ortonne JP, van der Kerkhof PC, Zitnik R, et al. Etanercept monotherapy in patients with psoriasis: a summary of safety, based on an integrated multistudy database. J Am Acad Dermatol. 2006;54:S92-100.
99. Gordon K, Korman N, Frankel E, Wang H, Jahreis A, Zitnik R, et al. Efficacy of etanercept in an integrated multistudy database of patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006;54:S101-11.
100. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet. 2006;367:29-35.
101. Landells I, Paller AS, Pariser D, Kricorian G, Foehl J, Molta C, et al. Efficacy and safety of etanercept in children and adolescents aged > or = 8 years with severe plaque psoriasis. Eur J Dermatol. 2010;20:323-8.
102. Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, et al. Once-weekly administration of

etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Dermatology. 2009;219:239-49.
103. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. Br J Dermatol. 2009;161:1190-5.
104. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362:118-28.
105. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol. 2010;63:457-65.
106. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. J Am Acad Dermatol. 2010;63:571-9.
107. Zhou H, Hu C, Zhu Y, Lu M, Liao S, Yeilding N, et al. Population-based exposure-efficacy modeling of ustekinumab in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Clin Pharmacol. 2010;50:257-67.
108. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. Br J Dermatol. 2007;156:945-50.
109. Brown BC, Warren RB, Grindlay DJ, Griffiths CE. What's new in psoriasis? Analysis of the clinical significance of systematic reviews on psoriasis published in 2007 and 2008. Clin Exp Dermatol. 2009;34:664-7.
110. Cestari T DL, Prati C. Psoríase na infância. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
111. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, et al. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2011;38:2540-7.
112. Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;CD000951.
113. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. N Engl J Med. 1997;336:1041-5.
114. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. Arch Dermatol. 1998;134:1582-5.
115. Pasker-de Jong PC, Wielink G, van der Valk PG, van der Wilt GJ. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: a systematic review of the literature. Arch Dermatol. 1999;135:834-40.
116. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. Br J Dermatol. 2008;159:931-5.
117. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Imunossupressores na dermatologia. An Bras Dermatol. 2010;85:9-22.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Clobetasol, Calcipotriol, Acitretina, Metotrexato, 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 **clobetasol, calcipotriol, acitretina, metotrexato e ciclosporina**, indicados para o tratamento de **psoríase**.

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

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

- melhora dos sintomas da doença;
- melhora da aparência das lesões na pele, com melhora da qualidade de vida.

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

- **calcipotriol:** medicamento classificado na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- **clobetasol e ciclosporina:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- **acitretina e metotrexato:** medicamentos classificados na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar);
- **efeitos adversos do clobetasol:** piora da lesão, surgimento ou piora da coceira, inchaço, dor, ardor ou vermelhidão no local onde foi usado o medicamento; em casos de uso prolongado e em áreas extensas, alterações na pele, aumento do crescimento dos pelos no corpo, sinais e sintomas do excesso de hormônios da adrenal (aumento da pressão arterial, aparecimento de espinhas, estrias, inchaços, ganho de peso inesperado, dor óssea, problemas nos olhos, dor de cabeça);
- **efeitos adversos do calcipotriol:** eventualmente irritação local transitória, dermatite facial, com aparecimento de coceira, inchaço, dor, ardor ou vermelhidão na pele;
- **efeitos adversos da acitretina:** dores musculares, dores nas articulações, dores de cabeça, náuseas, vômitos, secura das mucosas, perda de cabelo, sede não usual, irritação, secura nos olhos, alteração do paladar, sensibilidade aumentada à luz solar, unhas quebradiças, prisão de ventre, diarreia, cansaço, aumento do suor, elevação dos níveis de colesterol e triglicerídios; efeitos mais raros: cheiro anormal da pele, alergias na pele, inflamação da garganta, inflamação do pâncreas (pancreatite) e inflamação do fígado (hepatite);
- **efeitos adversos do metotrexato:** problemas gastrointestinais com ou sem sangramento, diminuição no número de glóbulos brancos no sangue, diminuição no número de plaquetas, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, inflamação nas gengivas, inflamação na garganta, espinhas, perda do apetite, palidez, coceira, náuseas e vômitos; mais raros e dependendo da dose utilizada: cansaço associado à formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e problemas graves de pele; também pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções;
- **efeitos adversos de ciclosporina:** problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, hipertensão, crescimento da gengiva, aumento dos níveis de 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;

- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula; acitretina também é contraindicada em casos de alergia à vitamina A e seus derivados.

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

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

( ) Sim ( ) Não

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

( ) clobetasol
( ) calcipotriol
( ) acitretina
( ) metotrexato
( ) ciclosporina

<table>
<tr><td colspan="3">Local: Data:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do paciente:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documento de identificação do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">_____
Assinatura do paciente ou do responsável legal</td></tr>
<tr><td>Médico responsável:</td><td>CRM:</td><td>UF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">_____
Assinatura e carimbo do médico
Data:_____</td></tr>
</table>

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

Nota: A fototerapia é compatível com os procedimentos 0303080108 - Fototerapia (por sessão) e 0303080116 - Fototerapia com fotossensibilização (por sessão), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

Apêndice

Indice de qualidade de vida em dermatologia - DLQI-BRA

Este questionário visa a medir o quanto o problema de pele que você tem afetou sua vida durante a semana que passou.

Escolha apenas uma resposta para cada pergunta e marque um X sobre a alternativa correspondente.

1. O quanto sua pele foi afetada durante a semana que passou por causa de coceira, inflamação, dor ou queimação?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada

2. Quanto constrangimento ou outro tipo de limitação foi causado por sua pele durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada

3. O quanto sua pele interferiu nas suas atividades de compras ou passeios, em casa ou locais públicos, durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância

4. Até que ponto sua pele interferiu na semana que passou com relação às roupas que você normalmente usa?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância

5. O quanto sua pele afetou qualquer uma das suas atividades sociais ou de lazer na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância

6. Quão difícil foi para você praticar esportes durante a semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância

7. Sua pele impediu que você fosse trabalhar ou estudar durante a semana que passou?

3 sim	0 não	0 sem relevância

Em caso negativo, sua pele já foi problema para você no trabalho ou na vida escolar?

2 bastante	1 um pouco	0 nada

8. Quão problemática se tornou sua relação com o(a) parceiro(a), amigos próximos ou parentes, por causa de sua pele?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância

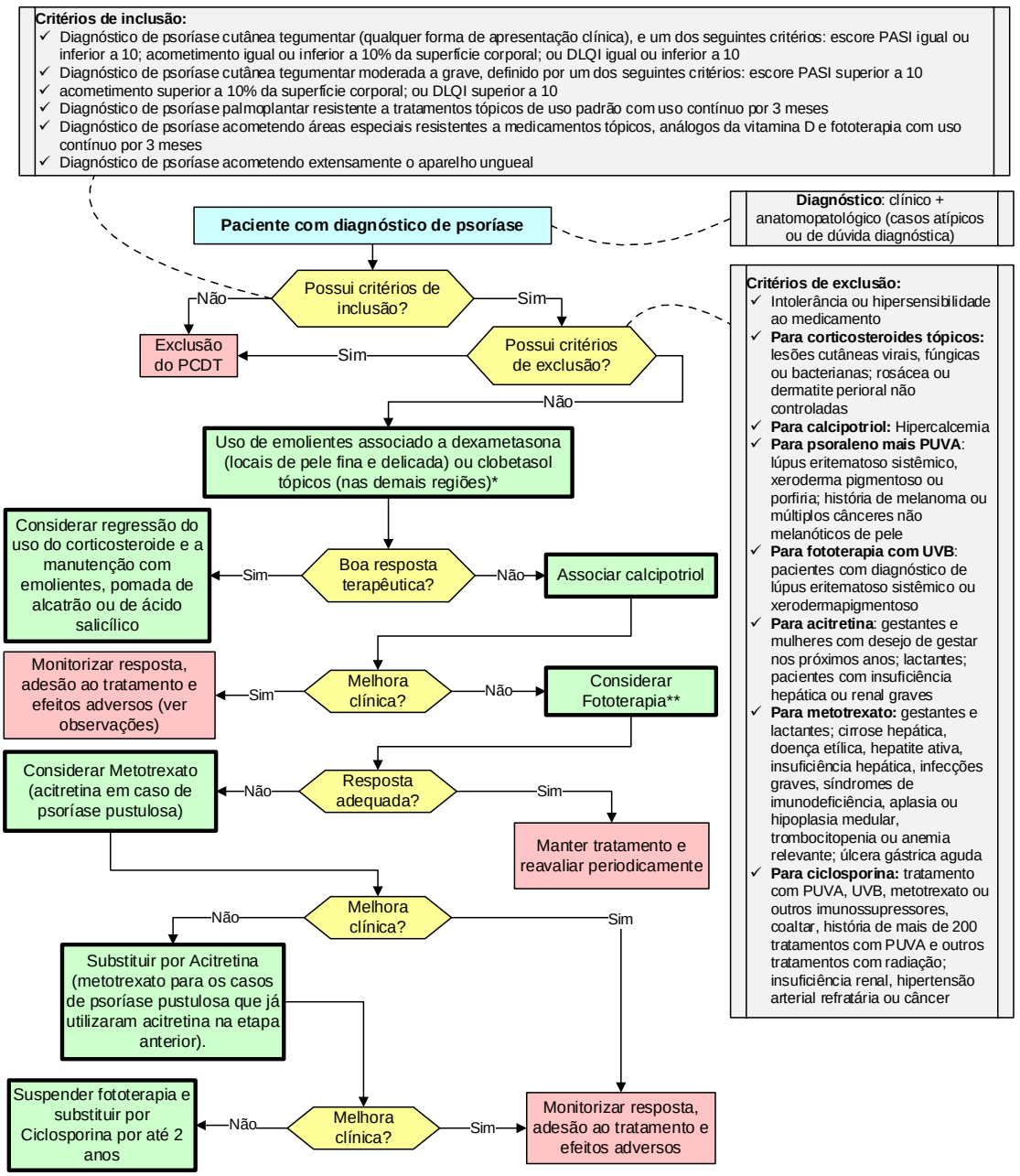
9. Até que ponto sua pele criou dificuldades na sua vida sexual na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância

10. Até que ponto seu tratamento dermatológico criou problemas para você na semana que passou?

3 realmente muito	2 bastante	1 um pouco	0 nada/sem relevância

Fluxograma de Tratamento
Psoríase

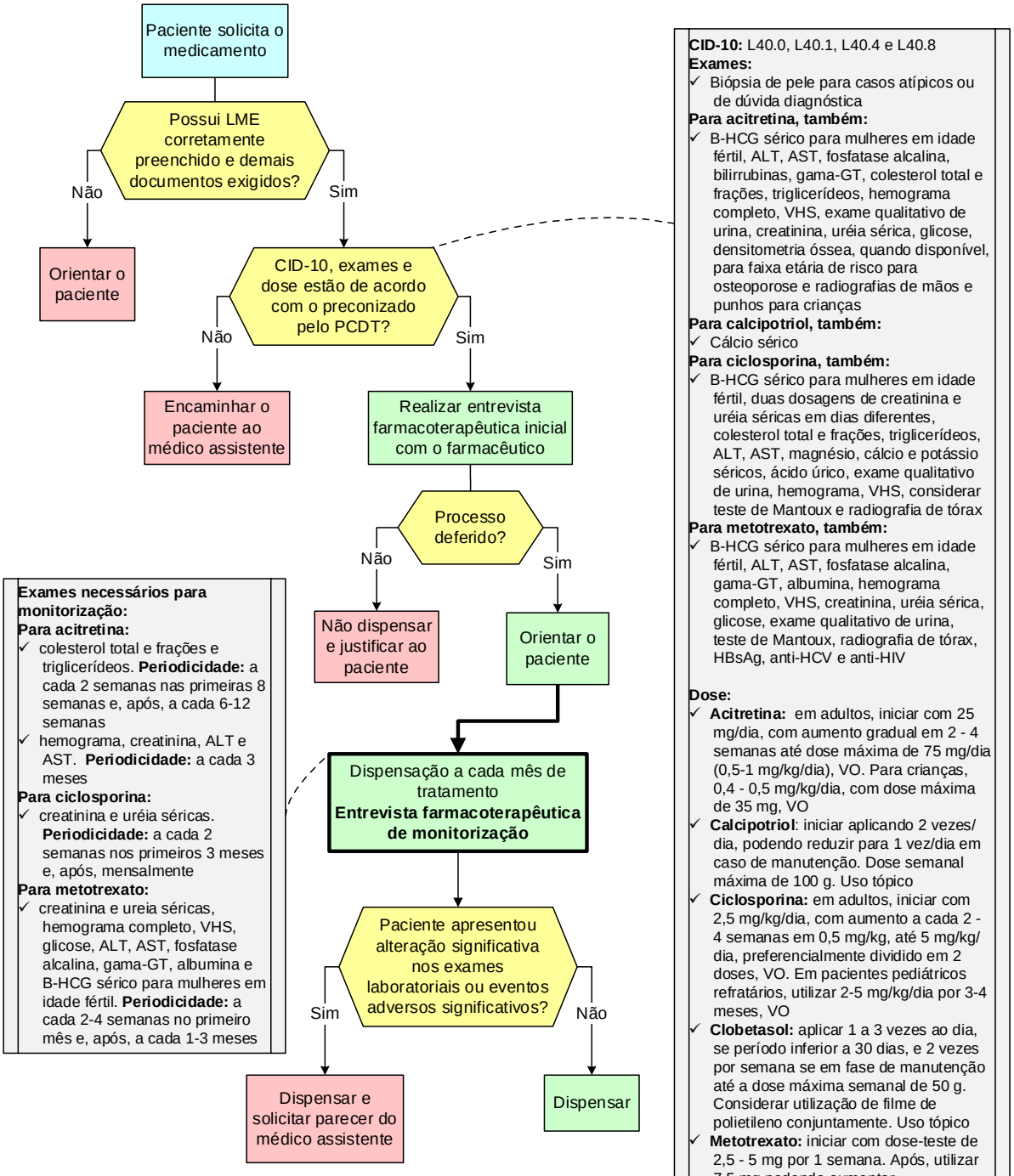


*Se Psoríase grave (≥ 20% da superfície corporal ou PASI ≥ 12), encaminhar para serviço especializado de dermatologia e iniciar fototerapia, se disponível.
**Fototerapia está indicada nas seguintes situações:

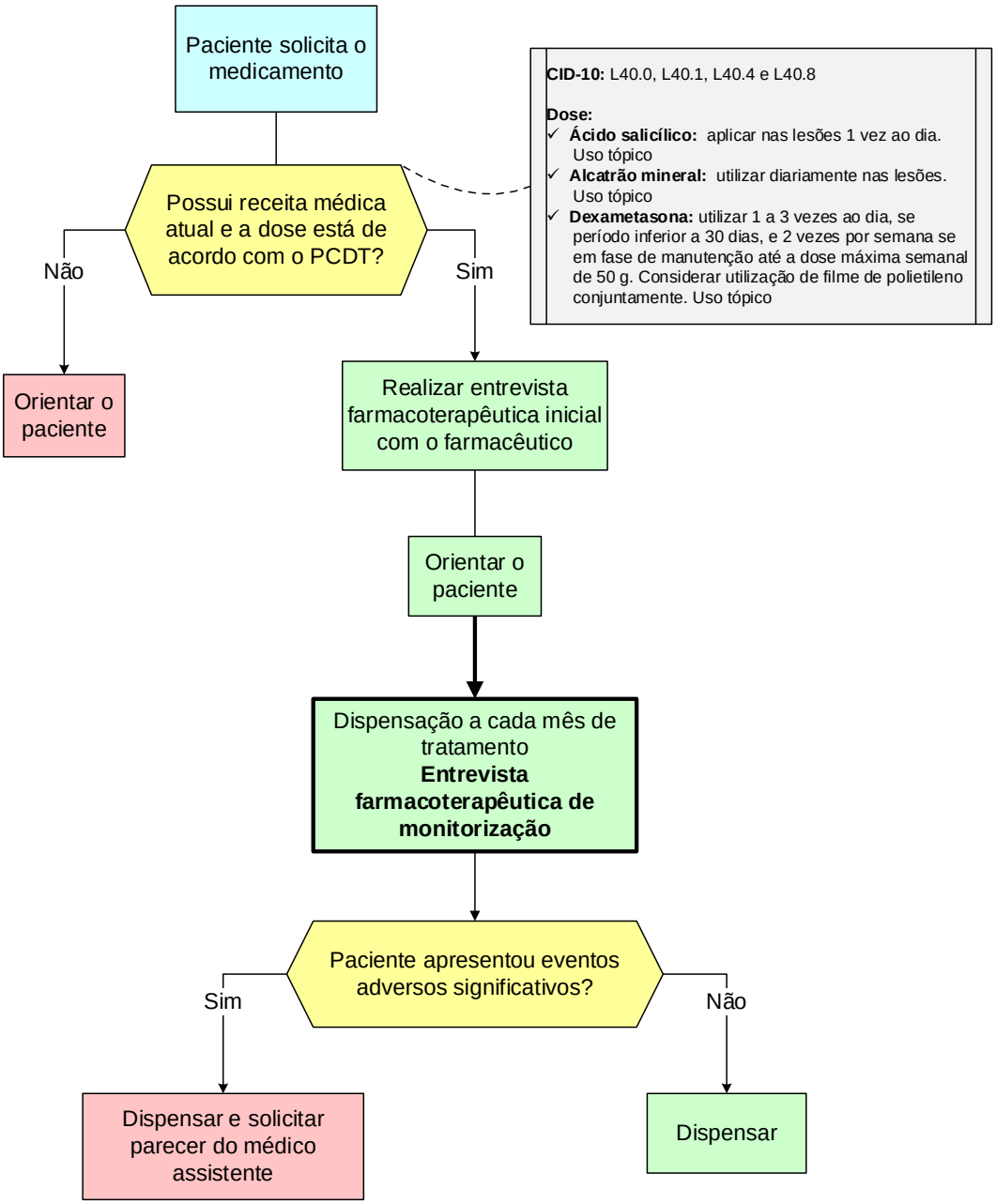
- ✓ Radiação UVB de banda estreita: pacientes que não toleram medicamento por via oral; pacientes que relatam rápida melhora com exposição solar; pacientes com lesões de espessura fina; pacientes em gestação ou lactação; e pacientes pediátricos
- ✓ Fototerapia com PUVA: pacientes com placas espessas; pacientes com envolvimento palmoplantar, por penetrar melhor nessas regiões; pacientes com lesões ungueais; e pacientes que apresentaram falha terapêutica à fototerapia com radiação UVB

Observações:
Considerar o rodízio de tratamentos com o objetivo de minimizar efeitos adversos e doses acumuladas.
O tratamento sistêmico e fototerapia devem ser utilizados até que ocorra melhora clínica completa ou parcial, sendo instituído tratamento tópico. Em caso de exacerbação, reiniciar tratamento sistêmico de acordo com a resposta prévia, efeitos adversos e uso prolongado de metotrexato e ciclosporina.

Fluxograma de Dispensação de Acitretina, Calcipotriol, Ciclosporina, Clobetasol e Metotrexato
Psoríase



Fluxograma de Dispensação de Ácido salicílico, Alcatrão mineral e Dexametasona
Psoríase



Ficha Farmacoterapêutica
Psoríase

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço:_____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Qual a idade de diagnóstico?_____

2.2 Tem familiares com a doença? Se sim, qual grau de parentesco?
_____
_____
_____
_____

2.3 Primeira vez que faz tratamento para psoríase?
☐ sim
☐ não → Quais os medicamentos já utilizados e por quanto tempo?
_____
_____
_____

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.5 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

3 Monitorização do tratamento

Para acitretina

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Linfócitos							
Neutrófilos							
VHS (VSG)							
AST/TGO							
ALT/TGP							
Fosfatase alcalina							
BIlirrubinas							
GGT							
Ureia							
Creatinina							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídeos							
Glicose							
B-HCG (para mulheres em idade fértil)							
EQU							

* a periodicidade varia conforme exame laboratorial: vide protocolo

Para metotrexato

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Linfócitos							
Neutrófilos							
VHS (VSG)							
AST/TGO							
ALT/TGP							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
GGT							
Ureia							
Creatinina							
Glicose							
Albumina							
EQU							
Anti- HIV							
Anti-HCV							
Anti-HVB							
B-HCG (para mulheres em idade fértil)							
Teste tuberculínico							

* a periodicidade varia conforme exame laboratorial: vide protocolo

Para ciclosporina

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Linfócitos							
Neutrófilos							
VHS (VSG)							
AST/TGO							
ALT/TGP							
Fosfatase alcalina							
Bilirrubinas							
GGT							
Ureia							
Creatinina							
Magnésio sérico							
Cálcio sérico							
Potássio sérico							
Ácido úrico							
Colesterol total							
HDL							
LDL							
Triglicerídeos							
EQU							
B-HCG (para mulheres em idade fértil)							
Teste tuberculínico							

* a periodicidade varia conforme exame laboratorial: vide protocolo

3.1 Para acitretina:

3.1.1 Paciente com dor óssea ou redução da mobilidade?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de realização de radiografia. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.2 Se criança, apresentou radiografias de mãos e punhos (pelo menos anualmente)?
sim → Dispensar
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de requisição deste exame (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.3 Se adulto em idade de risco para osteoporose, apresentou densitometria óssea (pelo menos anualmente)?
sim → Dispensar
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de requisição deste exame (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.4 Triglicerídeos acima de 800 mg/dL (mesmo com o uso de fibratos)?
sim → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente, pois o medicamento deve ser interrompido pelo risco de pancreatite. Tratamento para dislipidemia deve ser realizado. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.1.5 Aminotransferases excederam 2 vezes o limite normal?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de aumento da frequência do realização do exame. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.6 Aminotransferases excederam 3 vezes o limite normal?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de redução da dose. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.1.7 Aminotransferases excederam 5 vezes o limite normal?
não → Dispensar
sim → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente, pois o medicamento deve ser suspenso. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Para metotrexato:

3.2.1 Dose total cumulativa chegou a 3,5-4 g?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de realização de biópsia hepática ou suspensão do metotrexato ou manutenção do tratamento com realização das provas de função hepática. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2.2 Aminotransferases excederam 2 vezes o limite normal?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de aumento da frequência do realização do exame. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2.3 Aminotransferases excederam 3 vezes o limite normal?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para consideração de redução da dose. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2.4 Aminotransferases excederam 5 vezes o limite normal?
não → Dispensar
sim → Não dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente, pois o medicamento deve ser suspenso. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Para ciclosporina:

3.3.1 Paciente monitorando pressão arterial?
sim → Passar para a pergunta 3.3.2
não → Aconselhar verificação da pressão arterial periodicamente

3.3.2 Pressão arterial apresentou valores alterados?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.3.3 Apresentou aumento dos níveis de creatinina igual ou superior a 25% em relação ao exame basal em duas ocasiões diferentes com 2 semanas de intervalo?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose (redução recomendada: 25-50%) (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.3.4 Níveis de creatinina ainda com alteração no período de 30 dias após ajuste da dose?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para novo ajuste de dose. (redução recomendada: 25-50%) (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.4 Apresentou exames com valores alterados?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para avaliação da alteração. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.5 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.5.1

3.5.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não→ Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.6 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Psoríase
☐ Acido salicílico ☐ Acitretina ☐ Alcatrão mineral ☐ Ciclosporina
☐ Calcipotriol ☐ Clobetasol ☐ Dexametasona ☐ Metotrexato

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença inflamatória crônica, não contagiosa, que afeta a pele, as unhas e pode acometer as juntas. Ela pode aparecer de repente ou gradualmente. Em muitos casos, a psoríase aparece e desaparece repetidas vezes com o tempo.
- Ela se caracteriza por placas avermelhadas na pele com escamas branco prateadas secas aderidas a ela. Pode ocorrer em qualquer idade, tanto em homens quanto em mulheres.

2 Medicamento

- Estes medicamentos melhoram as lesões, mas não curam a doença.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário. Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.
- As pomadas e os cremes devem ser aplicados diretamente nas lesões.
- A solução capilar deve ser aplicada diretamente nas lesões da cabeça.
- **Metotrexato injetável:** este medicamento deverá ser administrado por injeção subcutânea ou intramuscular. Procure informações sobre todos os passos para a aplicação do medicamento com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não aplique o medicamento até que esteja bem treinado. Procure informações com o farmacêutico de como descartar de forma adequada os frascos, seringas e agulhas após o uso.
- **Ciclosporina**: Controlar a ingestão de alimentos, pois pode influenciar na absorção do medicamento. A solução oral de ciclosporina, em função do sabor, deve ser diluída, de preferência, com suco de laranja ou de maçãs; também podem ser usados refrigerantes ou outras bebidas. Deve-se evitar a diluição em suco de *grapefruit* e de uva, por determinar aumento nos níveis da ciclosporina no sangue.

5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que os medicamentos podem trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, constipação, dores de cabeça, reações alérgicas na pele, entre outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- **Acitretina:** estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, mulheres em idade fértil devem procurar orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. E para engravidar você deve esperar pelo menos 3 anos após o final do tratamento. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico. Pacientes em uso de acitretina não devem doar sangue. Complexos vitamínicos (que contenham vitamina A) não devem ser utilizados concomitantemente com acitretina pelo risco de intoxicação.
- **Calcipotriol:** a pomada não deve ser usada no rosto, visto que pode causar irritação da pele. Recomenda-se lavar as mãos após usar o produto e evitar o contato em outras áreas do corpo não afetadas.
- **Ciclosporina:** não interrompa o tratamento de forma abrupta; a redução da dose deve ser feita de forma gradual.
- **Metotrexato:** estes medicamentos são totalmente contraindicados na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, tanto homens quanto mulheres em idade fértil devem procurar orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico. Evite exposição ao sol durante o uso do metotrexato, pois pode causar reações alérgicas na pele.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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

SÍNDROME NEFRÓTICA PRIMÁRIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Portaria SAS/MS nº 459, de 21 de maio de 2012.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram efetuadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e Embase até 13/03/2012.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos *Primary Nephrotic Syndrome AND Drug Therapy* e restringindo-se para artigos em humanos, foram obtidos 454 artigos. Em busca adicional, utilizando-se a mesma estratégia, mas limitando-se pelo tipo de artigo - *"Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Practice Guideline" e "Randomized Controlled Trial"* - foram encontrados 76 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se os termos *"Nephrotic Syndrome"*/exp e *"Drug Therapy"*/exp e restringindo-se para artigos em humanos dos tipos ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise e revisão sistemática, sem limite de data, foram localizados e revisados 190 artigos.

Os artigos provenientes das buscas foram analisados individualmente. As revisões, consensos ou ensaios clínicos sobre o tema foram selecionados para a elaboração do protocolo. Além disso, foram incluídos artigos não indexados.

Foram também utilizados livros-textos de Nefrologia Pediátrica e o *UpToDate*, versão 20.2, disponível no site www.uptodateonline.com.

2 INTRODUÇÃO

A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada por proteinúria maciça, hipoalbuminemia, edema e hiperlipidemia e ocorre pelo aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular. Pode ser dividida em secundária, quando causada por alguma outra doença, ou idiopática. Em crianças, a síndrome nefrótica primária ou idiopática (SNI) representa 90% dos casos diagnosticados antes dos 10 anos de idade e 50% dos que se apresentam após essa idade. Apesar de menos frequente, a avaliação inicial deve afastar a presença de causas secundárias, como doenças sistêmicas, infecções, neoplasias e uso de medicamentos (1).

Histologicamente, a SNI revela apagamento difuso dos podócitos à microscopia eletrônica e alterações mínimas à microscopia ótica, sendo então diferenciada em síndrome nefrótica por lesões mínimas (SNLM) ou glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF) (2).

Até 1940, a taxa de mortalidade de crianças com SN era cerca de 40%, principalmente devido à ocorrência de infecções, mas foi significativamente reduzida com a introdução do tratamento com glicocorticoides e antibióticos. O prognóstico a longo prazo tem melhor correlação com a resposta à terapia com corticosteroide do que com os achados histológicos. Os pacientes que respondem à terapia com glicocorticoide têm excelente prognóstico e raramente evoluem para insuficiência renal (3).

Os pacientes com SN podem ser definidos por sua resposta à terapia inicial em sensíveis (SNSC) ou resistentes ao corticosteroide (SNRC). Entre os sensíveis, a maior parte apresenta SNLM, embora GESF possa ocorrer. Entre os resistentes, a maioria apresenta GESF, e a minoria, SNLM (4,5). Os que não respondem ao curso inicial de glicocorticoide devem ser submetidos à biópsia renal para determinar o diagnóstico histológico e orientar novas escolhas terapêuticas.

Dados epidemiológicos mostram que a incidência anual de SN é estimada em 2-7 novos casos por

Consultores: Renato George Eick, Viviane de Barros Bittencourt , Paulo Dornelles Picon, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Heber Dobis Bernarde, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

100.000 crianças e a prevalência é de 16 casos por 100.000 crianças. O pico de apresentação da SN é aos 2 anos de idade e 70%-80% dos casos ocorrem em crianças com menos de 6 anos (6,7).

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 SNI em crianças e adolescentes é baseado nos seguintes critérios clínicos e laboratoriais. O paciente deverá apresentar todos os critérios abaixo:

- edema; e
- proteinúria nefrótica – proteinúria acima de 50 mg/kg/dia ou acima de 40 mg/m^2/h ou acima de 3,5 g/24 h/1,73 m^2 ou índice proteinúria/creatininúria (IPC) acima de 2,0; e
- hipoalbuminemia – albumina sérica abaixo de 2,5 g/dl; e
- hiperlipidemia (colesterol total igual ou acima de 240 mg/dL ou triglicerídios igual ou acima 200 mg/dL.
- Além destes critérios, causas secundárias devem ser afastadas e, para isso, as sorologias para doenças infecciosas (HBsAg, anti-HCV e anti-HIV) e o fator antinuclear (FAN) devem ser negativos. Também deve ser excluído o uso de medicamentos (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroides, ouro, penicilamina e captopril).
- A biópsia renal está indicada nos seguintes casos (8):
- em pacientes com hematúria macroscópica ou hipertensão sustentada, ou complemento sérico diminuído;
- em pacientes com SNRC, isto é, com ausência de resposta a prednisona oral por 8 semanas ou a prednisona oral por 4 semanas mais pulsoterapia com metilprednisona intravenosa (3 a 6 pulsos em dias alternados);
- em pacientes com menos de 1 ano de idade, nos quais a incidência de SN congênita com lesão histológica de tipo finlandês e esclerose mesangial difusa predomina. Pacientes com estes achados não respondem a nenhuma terapia;
- em pacientes com mais de 8 anos, quando a possibilidade de SNLM é menor, podendo-se optar pelo tratamento inicial para avaliar sensibilidade ao corticosteroide ou biopsiá-los já inicialmente. Adolescentes devem ser biopsiados precocemente, já que a possibilidade de outro diagnóstico que não SNLM aumenta com a idade.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de SNI com até 18 anos de idade. O estudo histológico somente será um critério de inclusão nos pacientes cuja biópsia renal está indicada, conforme especificado no item 4.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem SN associada às causas secundárias abaixo relacionadas. O tratamento destas condições não está previsto por este Protocolo. Estes pacientes devem ser encaminhados para respectivos serviços especializados:

- doenças infecciosas - hepatite C, hepatite B e HIV;
- doenças sistêmicas - púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito de longa evolução (com mais de 5 anos de evolução, em que a proteinúria pode ser causada pela doença de base) e sarcoidose;
- tumores - leucemia e linfoma.

- intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao de medicamento preconizado neste Protocolo.

7 CASOS ESPECIAIS

O tacrolimo somente está indicado nesse protocolo para os pacientes que tenham desenvolvido hipertricose ou hiperplasia gengival associada ao uso de ciclosporina. Os efeitos colaterais deverão ser comprovados mediante avaliação por escrito, respectivamente, de dermatologista ou de dentista ou cirurgião buco-maxilo-facial.

8 TRATAMENTO

Os pacientes são classificados de acordo com a resposta ao tratamento nas seguintes categorias:

- em remissão completa: exame qualitativo de urina (EQU) com proteína indetectável por mais de 3 dias ou IPC igual ou acima de 0,3;
- em remissão parcial: a presença de qualquer dos itens a seguir: proteinúria entre 0,3 e 3,5g/1,73m^2/24h ou IPC acima de 0,3 e abaixo de 2,0 ou redução da proteinúria abaixo de 50% do valor basal;
- com resistência ao glicocorticóide: falência em atingir remissão completa com uso de prednisona por 8 semanas na dose recomendada ou por 4 semanas associada a pulsoterapia com metilprednisolona em 3 doses de 1.000 mg/1,73m^2 ou 20-30 mg/kg com máximo de 1 g, em dias alternados, em 3 a 6 doses;
- com recidiva: proteinúria acima de 50 mg/kg/dia ou acima de 3,5 g/1,73 m^2/24h ou IPC acima de 2,0 após um período de remissão completa;
- com recidivas freqüentes: 2 ou mais recidivas em até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento;
- com dependência ao corticosteróide: 2 ou mais recidivas durante o uso de glicocorticoide ou em até 14 dias após o término do tratamento;
- com resistência ao corticosteroide (não responsivo inicial): resistência ao glicocorticoide no primeiro episódio;
- com resistência ao corticosteroide (não responsivo tardio)
- resistência ao glicocorticoide em pacientes que previamente responderam ao glicocorticoide.
- Esquematicamente, o tratamento será dividido em:
- tratamento inicial (primeiro episódio);
- síndrome nefrótica sensível ao corticosteroide:
- a) primeiras recidivas
- b) recidivas frequentes ou dependência ao corticosteróide.
- síndrome nefrótica resistente ao corticosteroide;
- controle dos sintomas e prevenção das complicações da síndrome nefrótica.

Tratamento inicial

A terapia com glicocorticoide pode ser iniciada em crianças e adolescentes com alta probabilidade de SNLM, sem confirmação por biópsia renal, já que mais de 90% dos pacientes irão responder à terapia com corticosteroide dentro de 8 semanas (3,6).

O início desta terapia pode ser adiado por até 1 semana, pois a remissão espontânea ocorre em até 5% dos casos (6). SNI é sensível ao corticosteroide na maioria das crianças (3). Aproximadamente 30% dos pacientes tratados não terão nenhuma recidiva e, portanto, estarão curados após o curso inicial da terapia (6). Aproximadamente 10%-20% terão 1 recidiva vários meses após a suspensão do tratamento com glicocorticoide, mas terão menos de 4 recidivas responsivas ao corticosteroide antes que a remissão completa ocorra. No entanto, 30%-40% dos pacientes terão recidivas frequentes, isto é, 2 ou mais recidivas em até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento (3).

Os pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroide, muitas vezes, requerem cursos múltiplos ou prolongados de terapia com glicocorticoide e têm risco aumentado de toxicidade. O aumento na duração do curso inicial de glicocorticoide, que inclui períodos de uso diário

e em dias alternados, parece reduzir o risco de recidiva e diminuir a dose cumulativa de corticosteroide (9-12), dado trazido por uma meta-análise que incluiu 12 ensaios clínicos, cujos resultados revelaram o que segue (10).

Na mesma meta-análise, porém estudando 6 ensaios clínicos, o tratamento com prednisona por 3-7 meses reduziu o risco de recidivas 12 e 24 meses pós-terapia quando comparado com um regime de 2 meses de tratamento (RR 0,70; IC95% = 0,58-0,84). Não houve diferença na dose cumulativa de corticosteroide. Na análise conjunta de 4 ensaios com 382 crianças, o risco de recidiva foi menor com 6 versus 3 meses de tratamento (RR 0,57 IC 95% 0,45-0,71). Não houve diferença na dose cumulativa de corticosteroide. A redução do risco de recidiva foi associada a aumento tanto na duração quanto na dose do glicocorticoide (10).

Outra meta-análise de 7 ensaios clínicos controlados, comparando a duração do tratamento inicial com glicocorticoides, mostrou resultados bastante semelhantes, reforçando que seu uso por 3-7 meses reduziu significativamente o risco de recidiva em 12 e 24 meses em relação ao uso por 2 meses (RR 0,73 IC 95% 0,6-0,89), sem aumentar os efeitos adversos. Já a frequência das recidivas não foi influenciada pela duração do tratamento, o que foi demonstrado pela análise de 5 ensaios controlados. Não foi verificada diferença no uso de dose fracionada ou única diária (13).

Resultados similares foram observados em um estudo randomizado controlado a partir do *Arbeitsgemeinshaft fur Pädiatrische Nephrologie* (APN), que comparou o tratamento padrão inicial de prednisona (60 mg/m^2/dia por 4 semanas seguido de 40 mg/m^2/48h por mais 4 semanas) a um regime inicial de 6 semanas de prednisona de 60 mg/m^2/dia seguido de 6 semanas de prednisona 40 mg/m^2/48h (9). A taxa de recidiva em 12 meses após o término do tratamento foi menor com o curso prolongado da terapia em relação ao tratamento padrão (36% versus 61%).

Além disso, a redução lenta do uso de glicocorticoide para evitar a supressão adrenal pode ser importante para manter a remissão a longo prazo. Um estudo em crianças sugere que a supressão da função adrenal moderada a grave pós-prednisona foi associada a risco aumentado de recidiva (14).

Síndrome nefrótica sensível ao corticosteroide - SNSC

Quase todos os pacientes respondem inicialmente à terapia com glicocorticoide. Após a resposta inicial, a conduta é focada na detecção e terapêutica precoce das recidivas para minimizar as complicações da SN.

Cerca de 40%-50% dos pacientes sensíveis ao corticosteroide que desenvolvem recidivas frequentes ou se tornam dependentes do medicamento apresentam os maiores desafios terapêuticos. Como são tratados com cursos repetidos ou prolongados, acabam sofrendo os efeitos adversos da terapia.

a) Primeiras recidivas

O tratamento mais utilizado é prednisona oral na dose de 60 mg/m^2/dia ou 2 mg/kg/dia (dose única diária, pela manhã, máximo de 60 mg/dia). O uso diário do medicamento é recomendado até a proteinúria desaparecer por 3 dias (IPC menor que 0,3). Em seguida, a dose é ajustada para 40 mg/m^2/48h ou 1,5 mg/kg/48h, mantida por 30 dias e reduzida gradualmente ao longo de 6-8 semanas.

b) Recidivas frequentes ou dependência ao corticosteroide (SNDC)

Dois diferentes regimes de glicocorticoide têm sido usados para tratar pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroide.

O *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) recomenda uma dose de prednisona de 60 mg/m^2/dia (máximo de 60 mg/dia), iniciada quando o paciente apresentar recidiva e mantida até 3 dias após a urina tornar-se livre de proteínas. A dose é reduzida para 40 mg/m^2/48h e administrada por 4 semanas (15).

Outra conduta recomenda o tratamento de recidivas com prednisona (60 mg/m^2/48h) até o desaparecimento da proteinúria por 3 dias. A dose do medicamento é reduzida até 15-20 mg/m^2/48h ou de acordo com o limiar de glicocorticoide do paciente (ou seja, a dose em que a recidiva ocorreu). Este regime é mantido por 12-18 meses com redução gradual no final do tratamento (16).

O primeiro esquema permite uma melhor definição em termos de recidivas, mas está associado a um maior número de ocorrências em razão da menor duração da terapia, resultando em maior dose cumulativa de glicocorticoide. Desta forma, recomenda-se o segundo esquema terapêutico: prednisona (60 mg/m^2/48h) até o desaparecimento da proteinúria por 3 dias.

Entretanto, é importante ressaltar, especialmente quando se consideram outros agentes terapêuticos, que quase todos os pacientes com recidivas frequentes apresentam redução progressiva do número de recidivas ao longo do tempo e, geralmente, entram em remissão permanente (16).

Infecções virais são um fator desencadeante documentado para recidiva em crianças com SN responsivo a corticosteroide (17). No tratamento dos pacientes recidivantes frequentes, uma alteração da dose em curto

prazo - diária ao invés de dias alternados - pode reduzir o risco de recidiva. Outros dois estudos mostraram redução do risco de recidiva durante infecções virais quando as doses de manutenção de prednisona foram aumentadas em 5 mg/dia durante 7 dias seguidos ou em 0,5 mg/kg/dia durante 5 dias consecutivos (18,19).

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente alquilante que pode induzir remissões mais duradouras do que prednisona em pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroides (20-23).

Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados comparou a eficácia de agentes alquilantes com prednisona isoladamente na manutenção da remissão em crianças com SNSC. Em 3 ensaios de 102 pacientes, ciclofosfamida oral em comparação com prednisona reduziu o risco de recidiva em 6-12 meses (RR 0,44 IC 95% 0,26-0,73) (23).

Dados da literatura sugerem que a terapia com ciclofosfamida aumenta a remissão sustentada nos pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroide em 67%-93% em 1 ano, em 36%-66% em 5 anos e em aproximadamente 25% em 10 anos (6,20,24).

A resposta a ciclofosfamida é maior nos pacientes com recidivas frequentes do que nos dependentes de corticosteroide. Setenta por cento daqueles com recidivas frequentes tiveram remissão prolongada após um curso de ciclofosfamida oral por 8 semanas enquanto a remissão ocorreu em apenas 30% dos dependentes de corticosteroide (25).

Em um seguimento de longo prazo (tempo médio de 6 anos) de 93 pacientes dependentes de corticosteroide com SNLM, comprovada por biópsia, apenas 35% permaneceram em remissão sustentada após um curso de ciclofosfamida, 30% tiveram mais de 5 recidivas e 20% tiveram 5 ou menos. Em 13% o seguimento foi perdido (26).

O efeito da ciclofosfamida pode depender da duração do tratamento, especialmente em crianças dependentes de corticosteroide. Isto foi demonstrado em um estudo alemão, no qual 18 crianças receberam um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral (2 mg/kg/dia) (27). Em comparação com controles históricos tratados por 8 semanas, um número maior de pacientes tratados por 12 semanas estava em remissão após 2 anos (67% versus 30%). No entanto, outros estudos não encontraram diferenças no tempo de remissão entre cursos de 8 ou 12 semanas (23,28,29).

Não está claro se a ciclofosfamida intravenosa é tão eficaz quanto ciclofosfamida oral na manutenção da remissão. Um estudo relatou que ciclofosfamida intravenosa não foi eficaz na prevenção de recidiva em pacientes dependentes de corticosteroides (29). Em contraste, um estudo randomizado de 47 pacientes concluiu que o risco de recidiva em 6 meses foi menor com ciclofosfamida intravenosa (6 doses mensais) do que com um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral, embora este benefício não tenha persistido durante os 2 anos de seguimento (30).

Em pacientes com sinais de toxicidade pelo uso de corticosteroide, um curso de 12 semanas de ciclofosfamida oral na dose de 2 mg/kg/dia é indicado, por ter menos risco de efeitos adversos e facilidade de administração.

Estudos adicionais são necessários para esclarecer se há um papel para ciclofosfamida intravenosa em crianças com SN, razão por que não está sendo indicada neste protocolo.

Ciclosporina

A ciclosporina é eficaz em induzir ou manter a remissão em pacientes com recidivas frequentes ou dependentes de corticosteroides (31-37). Hipercolesterolemia pode inibir a eficácia do medicamento, requerendo doses mais elevadas para atingir resultados semelhantes (38,39).

Um estudo prospectivo multicêntrico realizado no Japão comparou a eficácia de dois regimes de ciclosporina após os pacientes terem sido tratados por 6 meses com nível sanguíneo de vale de 80-100 ng/ml. O nível terapêutico desejado até a próxima dose 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. O grupo A recebeu uma dose suficiente para manter o nível sérico (vale) de 60-80 ng/ml enquanto o grupo B recebeu uma dose fixa de 2,5 mg/kg/dia. Após 2 anos, o número de pacientes em remissão sustentada foi significativamente maior no grupo A (40).

Uma revisão da literatura, que incluiu 129 crianças, demonstrou que ciclosporina induziu ou

manteve a remissão em 85% dos pacientes, permitindo assim a retirada de prednisona (33). A dose recomendada é de 150 mg/m^2/dia ou 6 mg/kg/dia divididos em 2 tomadas. A dose deve ser ajustada para manter níveis sanguíneos entre 100-200 ng/ml. Via de regra, recomenda-se pelo uso de inicial de ciclofosfamida em pacientes com recidivas freqüentes e corticodependentes, uma vez que este medicamento, quando há boa resposta, possibilita a suspensão completa do corticoide e a manutenção da remissão sem uso de corticoide. No entanto, apenas uma parte dos pacientes respondem a este medicamento e esta resposta muitas vezes não é mantida a longo prazo. A ciclosporina é reservada para os pacientes que não responderam à ciclofosfamida.

A remissão induzida por ciclosporina, entretanto, não é duradoura e a maioria dos pacientes terá uma recidiva dentro dos primeiros meses após a interrupção do tratamento (32). Assim, seu uso pode ser necessário durante longos períodos, expondo os pacientes a uma potencial nefrotoxicidade. Os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados regularmente. Biópsias de rim seriadas demonstraram o aparecimento de lesões histológicas decorrentes da nefrotoxicidade sem evidências clínicas de comprometimento da função renal. Assim, alguns autores sugerem biopsiar pacientes assintomáticos após 18 meses de tratamento, independentemente da elevação da creatinina sérica, para afastar lesões causadas pelo uso prolongado do medicamento (35). A tendência atual é biopsiar cada vez menos. Biópsias de monitoramento justificam-se apenas se o paciente vem apresentando aumentos de creatinina não responsivos à redução da dose de ciclosporina.

Pacientes que recidivam após a retirada de ciclosporina frequentemente respondem mal a um segundo ou terceiro curso de tratamento. O uso de uma baixa dose de prednisona em dias alternados, em combinação com ciclosporina pode ser uma melhor opção para estes pacientes.

Outros medicamentos

O micofenolato de mofetila (MMF) é um inibidor da purina sintetase, que inibe a síntese de linfócitos T e B. Trata-se de um agente imunomodulador. Sua utilização em glomerulopatias é relativamente recente. Na Síndrome Nefrótica Dependente de corticosteroide (SNDC) e na SN de recidivas frequentes, MMF tem sido empregado em associação com doses decrescentes de prednisona, por 12-24 meses. Vem sendo indicado em caso de reações adversas a ciclosporina, como nefrotoxicidade, hipertricose ou hiperplasia gengival, julgadas deletérias à adesão terapêutica de pacientes ciclosporinossensíveis. Dados limitados sugerem que MMF pode prolongar o tempo de remissão em crianças com SNI, no entanto, na maioria dos casos, ocorrem recidivas após a interrupção do tratamento em pacientes dependentes de corticosteroides (41-45).

Um estudo aberto, prospectivo e multicêntrico avaliou 33 pacientes com recidivas frequentes que, enquanto em remissão, receberam MMF na dose de 600 mg/m^2/dia (dose máxima de 1 g) por 6 meses e tiveram redução gradual da dose de prednisona (em dias alternados) durante as primeiras 16 semanas do estudo (43). Um paciente recidivou 2 dias após o início do tratamento. Dos 32 pacientes que completaram o estudo, 24 permaneceram em remissão durante os 6 meses de tratamento com MMF, 16 recidivaram quando MMF foi interrompido e 8 permaneceram em remissão por 18-30 meses após a descontinuação do medicamento.

Em um pequeno estudo randomizado comparando MMF (1.200 mg/m^2/dia) com ciclosporina (4-5 mg/kg/dia), a remissão completa e sustentada foi atingida em 7 dos 12 pacientes que receberam MMF e em 11 dos 12 pacientes tratados com ciclosporina, sugerindo que ciclosporina é mais eficaz do que MMF (46). Embora o MMF tenha demostrado menor incidência de efeitos adversos (47), mais estudos clínicos controlados são necessários para determinar se existe um papel para o uso de MMF no tratamento de crianças e adolescentes dependentes de corticosteroides, razão por que não está indicado neste protocolo.

Nos últimos anos, o anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe (RTX) tem sido estudado como terapia de resgate em pacientes com SNDC persistente. A eficácia e a segurança do RTX para este fim foram avaliadas em um estudo prospectivo multicêntrico e em uma série de casos (48,49).

Em um estudo francês, RTX foi administrado após remissão da proteinúria em 15 dos 22 pacientes e na vigência de proteinúria nos restantes. A duração média da doença previamente ao uso de RTX foi de 11 anos. O medicamento foi eficaz nos pacientes que o receberam na vigência de proteinúria negativa e em 3 dos 7 pacientes aos quais foi administrado na vigência de proteinúria nefrótica (47). Apesar de a SNDC persistente poder ser controlada após indução com uma dose do medicamento, há relatos tanto de evolução bem-sucedida a longo prazo, como da necessidade de outras doses para controle de recidiva da doença que, em geral, ocorre após recuperação da contagem de células CD20 (49,50).

Em um estudo clínico controlado, 54 crianças com SNDC em uso de inibidores de calcineurina foram

randomizadas para manter a terapia com as doses usuais de inibidor de calcineurina e corticosteroide ou adicionar RTX a um esquema de dose baixa destes imunossupressores. Ao fim de 3 meses, a taxa de recorrência foi de 18,5% no grupo que usou RTX e de 48,1% no grupo que manteve o tratamento padrão (p = 0,029). A probabilidade de estar sem medicamento em 3 meses foi de 62,9% e de 3,7% respectivamente e metade dos pacientes que receberam RTX permaneciam em remissão sustentada e livres de medicamento ao fim de 9 meses (51). O pouco tempo de seguimento limita a interpretação dos dados desse estudo, aguardam-se estudos mais consistentes sobre sua utilização em crianças e adolescentes nefróticos dependentes de corticosteroides, não podendo ser indicado neste protocolo (52-58).

O tacrolimo (TAC) é um inibidor da calcineurina largamente utilizado na prevenção da rejeição aguda no transplante de órgãos. Trata-se de um antibiótico macrolídeo, que inibe a ativação de um fator de transcrição essencial para a produção de citocinas pelo linfócito CD4, resultando em diminuição de produção de interleucina-2 (IL-2) e interferon-gama.

Em um estudo retrospectivo de 10 crianças com SNDC, a comparação de períodos de tratamento com ciclosporina e com TAC em relação ao número de recidivas, dose cumulativa de prednisona, perda de ritmo de filtração glomerular e hipertensão arterial não apresentou diferença significativa (59).

Na SNDC, a única indicação do TAC seria frente a uma reação adversa a ciclosporina, como hipertricose ou hiperplasia gengival, cuja magnitude interfira na adesão do paciente ao tratamento, ou ofereça complicações odontológicas significativas, como gengivite recorrente de difícil tratamento. (Ver o item 7 - Casos Especiais).

Outro fármaco eventualmente utilizado na SNDC é o levamisol, sendo, contudo, necessário usá-lo por longo período. Seu efeito não é sustentado isoladamente (55). Levamisol tem sido empregado como agente poupador de corticosteroide em pacientes com SNDC. A *British Association for Paediatric Nephrology* realizou um estudo multicêntrico no qual 61 crianças receberam levamisol (2,5 mg/kg em dias alternados até a dose máxima de 150 mg) ou placebo. Quatorze pacientes do grupo do levamisol e apenas 4 do grupo controle ainda estavam em remissão 4 meses após a suspensão do corticosteroide. Entretanto, a maioria dos pacientes teve recidiva após a suspensão do tratamento (60,61). Não se recomenda, portanto, o uso de levamisol neste Protocolo.

Síndrome nefrótica resistente ao corticosteroide - SNRC

A SNRC é definida pela ausência de resposta ao tratamento inicial com prednisona oral na dose de 60 mg/m^2/dia ou 2 mg/kg/dia por 8 semanas ou prednisona durante 4 semanas, seguido de pulsoterapia com metilprednisolona em 3 doses de 1.000 mg/1,73 m^2 ou 20-30 mg/kg em dias alternados por 3-6 doses. Nestes casos, a biópsia renal está indicada.

O tratamento geralmente é de suporte com uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA), além do uso de fármacos hipolipemiantes, conforme o Protocolo de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.

A terapia com corticosteroide deve ser suspensa até que o resultado da biópsia esteja disponível, já que os efeitos adversos são frequentemente intensos, e o tratamento, ineficaz.

Ciclofosfamida

Inexistem dados que demonstrem um efeito benéfico de agentes alquilantes em crianças com SNRC. Remissões parciais ou completas foram relatadas em 20% dos casos após um curso de ciclofosfamida, o que é semelhante à taxa de remissão espontânea em pacientes não tratados ou naqueles que continuam a receber tratamento com corticosteroide isoladamente (6,62,63).

Um estudo randomizado do *International Study of Kidney Disease in Children* (ISKDC) comparou ciclofosfamida mais prednisona versus prednisona isoladamente em pacientes com SNRC e GESF (63). A mesma proporção de crianças nos 2 grupos entrou em remissão por 6 meses.

Portanto, não há evidência que sugira que os agentes alquilantes devam ser indicados no tratamento de crianças com SNRC. Não se recomenda o uso de ciclofosfamida para pacientes com SNRC.

Ciclosporina

A eficácia da ciclosporina na SNRC em crianças tem sido confirmada em vários trabalhos (64-71).

Em um estudo realizado pela Sociedade Francesa de Nefrologia Pediátrica, 65 crianças com SNRC foram tratadas com ciclosporina (150-200 mg/m^2/dia) em combinação com prednisona (30 mg/m^2/dia durante 1 mês seguida de prednisona oral em dias alternados durante 5 meses). A remissão completa foi observada em 42% das crianças, 48% com SNLM e 30% com GESF. Metade dos pacientes que responderam entraram em remissão no primeiro mês de tratamento. Oito dos 27 respondedores tornaram-se sensíveis ao corticosteroide quando recidivaram posteriormente. Em 17 pacientes, a remissão completa e parcial durou de 5 meses a 3 anos. Nenhum dos respondedores evoluiu para insuficiência renal terminal e apenas 2 persistiram com SN. Complicações ocorreram em 12 dos 31 respondedores e em 15 dos 34 não respondedores. Entre os pacientes com má evolução, a maioria apresentava GESF (64).

Em um pequeno estudo, ciclosporina foi mais eficaz do que ciclofosfamida na indução de uma remissão parcial em crianças com SNRC (70).

Em outro estudo, 15 crianças com SNRC foram tratadas com doses moderadas de ciclosporina (dose média de 6,3 mg/kg/dia) mais prednisona. A dose de ciclosporina foi ajustada para manter o nível sanguíneo (vale) entre 70-120 ng/mL. Treze pacientes entraram em remissão após uma duração média de tratamento de 2 meses (65).

Em um estudo randomizado, o uso de ciclosporina foi comparado com a terapia de suporte. Dos 22 pacientes tratados com ciclosporina, 7 entraram em remissão completa e 6 em remissão parcial após 6 meses; em comparação, nenhum paciente entre aqueles não tratados entrou em remissão completa e remissão parcial ocorreu em apenas 3 de 19 pacientes (67).

Em um estudo retrospectivo de 25 crianças com GESF tratadas com ciclosporina (150 mg/m^2/dia) em combinação com metilprednisolona intravenosa em pulsos (300-1.000 mg/m^2/dia durante 3-8 dias) seguidos de prednisona oral (40 mg/m^2/dia após o término da pulsoterapia), observou-se taxa de remissão completa e parcial de 84% em comparação com 64% nas 27 crianças com GESF tratados com ciclosporina mais prednisona oral (40 mg/m^2 a cada 2 dias). Todos os 14 pacientes com SNLM incluídos nesse estudo entraram em remissão, independentemente do regime adotado (71).

Um estudo sugeriu que ciclosporina pode reduzir o risco de progressão para insuficiência renal nestes pacientes. Em um período de 5 anos, a taxa de progressão para insuficiência renal terminal foi de 24% nos tratados com ciclosporina em comparação com 78% nos controles históricos com GESF que não responderam a ciclofosfamida (69).

Outros medicamentos

O tacrolimo foi estudado por Loeffler e colaboradores (72) em estudo retrospectivo de 16 crianças com SNRC. Ocorreu remissão completa ou parcial em 81% e em 13% dos casos respectivamente, alguns deles após falha terapêutica da ciclosporina. Subsequentemente, Bhimma e colaboradores (73), em estudo prospectivo de 20 crianças com SNRC por GESF, observaram que a introdução de TAC e prednisona em dose baixa por 12 meses induziu remissão parcial ou completa, respectivamente, em 45% e 40% dos casos. Após a suspensão do medicamento, a maior parte dos pacientes teve recidiva da SN.

Gulati e colaboradores (74) avaliaram prospectivamente a eficácia de TAC em 22 crianças consecutivas com SNRC. Prednisona foi utilizada conjuntamente em todos os casos. Nove pacientes apresentaram biópsia renal compatível com lesões glomerulares mínimas, 11 com GESF e 2 com proliferação mesangial. TAC foi descontinuado em 3 pacientes por efeitos adversos. Das 19 crianças remanescentes, remissão completa ocorreu em 16, remissão parcial em 2 e houve 1 falha terapêutica. Em um pequeno ensaio clínico no qual TAC foi comparado com ciclosporina em pacientes com SNRC, as taxas de remissão completa e parcial entre os dois agentes foram semelhantes após 6 e 12 meses, no entanto foi demonstrado um risco de recorrência significativamente menor nos pacientes que usaram tacrolimo. Todos os pacientes foram tratados com enalapril e prednisona em dias alternados (75).

São frágeis os estudos para a utilização de TAC como medicamento imunossupressor acessório na SNRC após falha terapêutica. No entanto, em vista da ampla disponibilidade da ciclosporina e de resposta semelhante à obtida com TAC, opta-se pela recomendação do TAC neste Protocolo somente em casos de pacientes que tenham desenvolvido hipertricose ou hiperplasia gengival associada ao uso de ciclosporina (conforme especificado no item 7 Casos Especiais).

Inexistem dados convincentes que demonstrem benefício da administração do MMF em pacientes com SNRC, como demonstrado em trabalhos de pequeno porte descritos abaixo.

Em um estudo de 5 pacientes com SNRC, apenas 1 deles atingiu remissão completa após a administração do MMF (76). Em outro, com 18 adultos com SNRC, houve redução na proteinúria nos 8 pacientes que foram

aleatoriamente designados para MMF em comparação com placebo. No entanto, a remissão completa não foi atingida em nenhum paciente (77).

A utilização de MMF em conjunto com prednisona em pacientes com SNRC e GESF demonstrou possibilidade de remissão parcial em menos de 50% dos casos (77). A possibilidade de remissão completa com este agente na SNRC é rara. Um estudo prospectivo, organizado pelo *National Institute of Health* (NIH), comparando a combinação de pulsoterapia com metilprednisolona mais ciclosporina com MMF, está em andamento e talvez possa esclarecer se existe um papel para o uso de MMF no tratamento de pacientes com SNRC. Até então, não há evidências suficientes que suportem sua recomendação neste protocolo.

O benefício de RTX em pacientes com SNRC foi avaliado em um número muito limitado de pacientes (78-80). Na primeira série de 2 casos, uma dose inicial de RTX (375 mg/m^2) induziu remissão completa no primeiro e remissão parcial no segundo paciente. O segundo paciente atingiu a remissão completa 5 meses após a segunda dose (79). Na segunda série de casos, 5 crianças com SNRC (3 com resistência inicial e 2 com resistência tardia) receberam 4 doses semanais do medicamento. Quatro obtiveram remissão completa e 1 obteve remissão parcial. A remissão completa foi persistente em 3 pacientes (80). No entanto, também há relatos de pacientes que não responderam ao RTX, não podendo ser indicado neste protocolo para crianças e adolescentes com SNRC.

Pacientes que não respondem ao tratamento e mantêm proteinúria maciça e hipoalbuminemia apresentam risco elevado de complicações da SN. Nestes pacientes, o uso de agentes antiproteinúricos não imunológicos reduz parcialmente a perda protéica. (81) Estudos em adultos mostram que este tipo de intervenção pode prolongar a sobrevida renal. Entre os agentes antiproteinúricos destacam-se os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). Entre os primeiros foram utilizados especialmente o enalapril e o lisinopril e entre os BRA destacam-se a losartana e a candesartana. Dados similares em crianças mostram que o uso destes medicamentos também reduzem a proteinúria (82,83).

Controle dos sintomas e prevenção das complicações da Síndrome Nefrótica

Progressão para insuficiência renal

Vários estudos em adultos demonstraram que o uso de IECA e BRA podem reduzir a taxa de progressão da insuficiência renal crônica em pacientes com proteinúria. Embora não existam dados semelhantes para crianças e adolescentes, o uso destes medicamentos em crianças com SNRC e proteinúria persistente está justificado com base nas evidências em adultos com doença renal crônica e proteinúria.

Em uma série de 9 crianças com GESF resistente ao corticosteroide, a combinação de IECA ou BRA e MMF foi testada com redução da proteinúria (86), entretanto mais pesquisas são necessárias para embasar essa conduta.

IECA e BRA devem ser evitados em casos de hiperpotassemia ou quando ocorrer aumento na concentração de creatinina (acima de 30% do valor inicial).

Infecções

Crianças com SN têm risco aumentado para infecções virais e bacterianas (pneumonia, peritonite e sepse) por bactérias encapsuladas em razão da redução na concentração de imunoglobulinas, da redução da imunidade celular e do uso da terapia imunossupressora. (84) *Streptococcus pneumoniae e Escherichia coli* são as bactérias mais frequentes. (85)

Apesar da redução na resposta imunológica, pacientes que receberam vacina para pneumococo no início do tratamento da SN, mesmo em uso de doses elevadas de corticosteroide, aumentaram em 10 vezes os títulos de anticorpos. (86)

Recomenda-se que estas crianças recebam vacinas para pneumococo e varicela, idealmente quando em remissão e sem estarem fazendo uso de corticosteroide.

Tromboembolia

Pacientes com SN e hipoalbuminemia grave têm risco elevado para o desenvolvimento de complicações tromboembólicas devido à hemoconcentração e perda de antitrombina III (AT III) na urina.

Alguns autores sugerem o uso de anticoagulação sistêmica profilática com varfarina em pacientes considerados de alto risco, ou seja, nos que apresentam albumina sérica abaixo de 2 mg/dL, fibrinogênio acima de 6 g/l ou AT III abaixo de 70%, porém, por dificuldade de monitorização, risco elevado de sangramento e necessidade de punções frequentes para coletas de sangue, não está recomendado o uso de anticoagulação profilática neste protocolo.

Edema

O uso de diuréticos deve ser evitado na maioria dos pacientes pelo risco de precipitar piora na função renal nestes pacientes já frequentemente com hipovolemia, estando reservado para crianças em anasarca e com sinais de congestão circulatória, derrame pleural ou ascite. Deve-se preferir o uso oral ao intravenoso (87)

Recomenda-se restrição de sal em torno de 500-700 mg/dia para crianças de aproximadamente 10 kg de peso e em até 2 g/dia para crianças maiores.

Hiperlipidemia

Hiperlipidemia secundária a SN é reversível e normaliza-se com a remissão da doença. O tratamento ideal não está estabelecido. A modificação da dieta traz pouco benefício.

Os medicamentos que demonstraram maior benefício em adultos com SN persistente são as estatinas, que podem reduzir os níveis de colesterol total.

Com base em estudos na população adulta e em crianças com hipercolesterolemia familiar, recomenda-se o uso de estatinas para crianças com proteinúria persistente com hiperlipidemia, conforme PCDT de Dislipidemia do Ministério da Saúde. As estatinas também possuem efeitos anti-inflamatórios, podendo proporcionar redução ainda maior da proteinúria (88).

8.1 Fármacos

- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: ampola de 500 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg e solução oral de 100 mg/mL 50 mL
- Ciclofosfamida: drágeas de 50 mg
- Tacrolimo: cápsulas de 1 e 5 mg
- Enalapril: comprimidos de 5, 10 e 20 mg
- Losartana: comprimidos de 50 mg

8.2 Esquemas de administração

Tratamento inicial

Deve ser administrada prednisona oral, em dose única diária, pela manhã, de 60 mg/m^2/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) por 30 dias.

Se o paciente não entrar em remissão completa, a mesma dose deve ser mantida por 8 semanas.

Após 30 dias, a dose deve ser reduzida para 40 mg/m^2/48h ou 1,5 mg/kg/48h durante 2 meses. Após este período, a dose deve ser ajustada a cada 2 semanas até a suspensão total. Quando há resposta, o período total de tratamento da primeira manifestação não deve ser inferior a 3 meses, devendo ser preferencialmente de 6 meses.

Primeira recidiva

Deve ser administrada prednisona oral, em dose única diária, pela manhã, de 60 mg/m^2/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) até atingir a remissão completa por 3 dias.

Após a remissão por 3 dias, a dose deve ser reduzida para 40 mg/m^2/48h durante 30 dias. A redução é feita de forma similar à proposta no item anterior.

Recidivas frequentes/dependência de corticosteroide

Deve ser administrada prednisona oral, em dose única diária, pela manhã, de 60 mg/m^2/dia ou 2 mg/kg/dia (máximo de 60 mg/dia) até atingir a remissão completa por 3 dias. Outra conduta recomenda o tratamento de recidivas com prednisona (60 mg/m^2/48h) até o desaparecimento da proteinúria por 3 dias. A dose do medicamento é reduzida até 15-20 mg/m^2/48h ou de acordo com o limiar de glicocorticoide do paciente (ou seja, a dose em que a recidiva ocorreu). Este regime é mantido por 12-18 meses com redução gradual no final do tratamento.

Se o paciente apresentar efeitos adversos ao uso de corticosteroide ou recidivar com dose relativamente elevada (por exemplo mais de 0,5 mg/kg/48h), sugere-se o uso associado de medicamentos alternativos, ciclofosfamida ou ciclosporina.

A ciclofosfamida oral deve ser iniciada somente após o paciente entrar em remissão completa na dose de 2 mg/kg/dia durante 12 semanas até uma dose cumulativa máxima de 168 mg. A dose total diária não deve exceder a 2,5 mg/kg. Não deve ser administrado um segundo curso de ciclofosfamida.

A ciclosporina deve ser iniciada na dose de 150 mg/m^2 ou 6 mg/kg/dia em 2 doses diárias para manter o nível sanguíneo de vale entre 150-200 ng/mL nos primeiros 6 meses e entre 100-150 ng/mL após 6 meses). Inexiste, atualmente, recomendação de tempo de tratamento, já que grande parte dos pacientes torna-se dependente do medicamento. Sugere-se redução gradual da dose até o mínimo capaz de manter o paciente em remissão, sem necessidade de uso frequente de corticosteroide. Alcançada a dose mínima, recomenda-se manter o medicamento por longo prazo (89).

Alternativamente, o tacrolimo, indicado somente nos casos de hipertricose ou hiperplasia gengival associado ao uso da ciclosporina, deve ser iniciada na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, em 2 administrações diárias.

Resistência ao corticosteroide

Em pacientes resistentes ao corticosteroide (após biópsia renal), deve-se iniciar a administração de ciclosporina na dose de 100-150 mg/m^2 ou 4-6 mg/kg/dia (em 2 doses diárias para manter o nível sérico de vale entre 150-200 ng/ml nos primeiros 6 meses e entre 100-150 ng/mL após 6 meses) ou na menor dose possível para manter o paciente em remissão.

Administração de prednisona oral 30 mg/m^2/dia por 30 dias e 30 mg/m^2/48h durante os 5 meses subsequentes é recomendada em associação com ciclosporina. Havendo resposta, o medicamento deve ser mantido por longo prazo, com redução da dose, quando possível. Para manter o medicamento por tempo superior a 2 anos, recomenda-se fazer nova biópsia renal para investigar a presença de nefropatia crônica secundária ao uso de ciclosporina.

Alternativamente, o tacrolimo, indicado somente nos casos de hipertricose ou hiperplasia gengival associado ao uso da ciclosporina, deve ser utilizado na dose de 0,1 a 0,2 mg/kg/dia, em 2 administrações diárias.

Na remissão parcial, o tratamento deve ser mantido por pelo menos 12 meses.

Se não houver resposta após 3-6 meses com as doses recomendadas e nível sérico adequado, deve-se suspender o tratamento.

Nos casos de resistência a ciclosporina, o uso de IECA e BRA devem ser mantidos por longo prazo.

Casos de proteinúria maciça e hipoalbuminemia

Enalapril: 0,2 a 0,6 mg/kg/dia em 1 a 2 administrações. Dose mais alta é mais efetiva e deve ser utilizada se houver boa tolerância (83).

Losartana: 0,4 a 1,4 mg/kg/dia em 1 administração (90).

Para ambos os medicamentos o aumento da dose inicial deve ser feito se não houver efeitos adversos, principalmente hiperpotassemia e hipotensão e se a proteinúria não cair abaixo de 50% do valor basal.

8.3 Tempo de tratamento - critérios de interrupção

Corticosteroide

Pacientes que desenvolvem obesidade, estrias, hipertensão arterial, catarata ou retardo de crescimento deverão ter o tratamento interrompido.

Ciclofosfamida

O risco de toxicidade medular por agentes alquilantes exige monitoramento de leucograma a cada 2 semanas. Se a contagem de leucócitos for < 3.000/mm3, o medicamento deve ser suspenso até que a contagem se normalize. O tratamento também deve ser interrompido na vigência de infecção para ser reiniciado somente após a resolução da mesma. Há relatos de casos de alta morbidade e mortalidade associados à ocorrência de varicela durante o uso de ciclofosfamida. Na presença de varicela, aciclovir deve ser administrado imediatamente, e ciclofosfamida, interrompida durante a vigência da infecção (22).

Ciclosporina

Pacientes com aumento superior a 30% dos níveis de creatinina sérica apesar de redução da dose e nível sérico adequado e com ausência de resposta terapêutica após 3-6 meses devem ter o tratamento interrompido.

Tacrolimo

Pacientes com aumento superior a 30% dos níveis de creatinina sérica apesar de redução da dose e nível sérico adequado e com ausência de resposta terapêutica após 3-6 meses devem ter o tratamento interrompido.

8.4 Benefícios esperados

- Prevenção da evolução para insuficiência renal crônica, que pode culminar na necessidade de terapia renal substitutiva (hemodiálise e transplante renal);
- Normalização do crescimento nos casos que atingem remissão;
- Correção do hipotireoidismo secundário à perda de hormônios;
- Redução do risco de infecções secundárias à redução na síntese de IgG, redução na função do linfócito T e perda urinária do fator B;
- Redução do risco de trombose arterial ou venosa.

9 Monitorização

Pacientes com SNP devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica, bem como ao ajuste de doses conforme necessário e ao controle de efeitos adversos.

A monitorização do tratamento será realizada por meio de avaliações clínicas e laboratoriais. Enquanto se mantiver a SN, as avaliações devem ser mensais ou em intervalos ainda menores nos pacientes que utilizam citotóxicos, principalmente para detecção imediata de leucopenia, quando o medicamento deverá ser suspenso pelo risco de infecções bacterianas, virais ou fúngicas oportunistas, complicações essas associadas ao grande potencial de morbidade e mortalidade no paciente nefrótico. Recomenda-se a imunização para pneumococo e varicela, preferencialmente quando o paciente estiver em remissão e sem uso de corticosteroide.

Nos pacientes em remissão completa, as avaliações podem ser feitas 4 vezes ao ano ou antes em caso de recidiva dos sintomas. Os exames básicos para avaliação incluem creatinina sérica, albumina sérica, colesterol total, triglicerídios, hemograma, glicose, EQU e índice proteína/creatinina em amostra de urina. A solicitação de outros exames deve ser individualizada.

Nos pacientes em uso de ciclosporina, a avaliação da creatinina e do nível sanguíneo de ciclosporina deverá ser realizada 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. Na fase inicial do tratamento (6 meses), considera-se aceitável a concentração de 150-200 ng/mL; na fase de manutenção (após 6 meses), a meta terapêutica é de 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.

Corticosteroide

Complicações secundárias à terapia prolongada com corticosteroide são bem conhecidas e podem ser observadas em crianças com SN, especialmente naquelas com recidivas frequentes ou nas dependentes de corticosteroide. Os efeitos adversos associados ao uso de corticosteroide em crianças com SN encontram a seguir elencadas:

- retardo de crescimento: mais frequente com a terapia prolongada e uso diário de corticosteroide (91). Terapia em dias alternados pode interferir no crescimento (92). A recuperação do crescimento pode ocorrer com frequência quando a terapia com corticosteroide é interrompida (93);
- catarata: o uso prolongado de corticoides pode levar a opacificações do cristalino e desenvolvimento de catarata. Revisões oftalmológicas anuais soa necessárias em crianças em uso crônico de corticoides (94,95);
- ganho excessivo de peso, que pode persistir na idade adulta (96);
- osteoporose: embora tenha sido relatada em adultos com SNSC, um estudo que comparou adolescentes e crianças com SN sensível ao corticosteroide não encontrou efeitos a longo prazo da exposição intermitente a corticosteroide sobre a massa óssea (96);
- supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA): em uma série de 32 casos (idade média de 9,7 anos) tratados com corticosteroide em dias alternados, 20 deles tiveram evidência de supressão de HPA, definido como um pico de concentração de cortisol sérico abaixo de 18 mcg/dl em resposta à estimulação por cortrosina (0,5 mcg) (97). Os autores sugerem que a supressão do eixo HPA tenha aumentado o risco de recidiva, porém a contribuição da supressão do eixo HPA é incerta porque os pacientes, nesse pequeno estudo, receberam múltiplos esquemas de tratamento.

Ciclofosfamida

O uso de agentes alquilantes pode ser associado às seguintes complicações (40,41,98):

- neutropenia e infecção: o risco de toxicidade medular exige monitoramento semanal do leucograma, com ajuste de dose para evitar leucopenia grave (deve-se procurar manter os leucócitos acima de 3.000/mm3). Há relatos de casos de alta morbidade e mortalidade relacionados à ocorrência de varicela durante o uso de ciclofosfamida. Na presença de varicela, aciclovir deve ser administrado prontamente, e ciclofosfamida, interrompida;
- toxicidade gonadal: o desenvolvimento de toxicidade gonadal, resultando em infertilidade, geralmente requer uma dose total acima de 200-300 mg/kg de ciclofosfamida, o que excede a dose cumulativa recomendada de 168 mg/kg (40,41);
- neoplasia: há um único caso relatado de neoplasia (leucemia linfoblástica aguda) associado a ciclofosfamida administrada em uma criança com SN, na qual tenha sido adotado o regime recomendado acima (99). A ampla utilização deste regime em crianças com SN, com apenas um único caso relatado de malignidade, sugere que não há risco clinicamente significativo de aumento na incidência de tumores em comparação com a população pediátrica geral;
- alopécia e cistite hemorrágica raramente ocorrem quando são usadas as doses recomendadas para tratar crianças com SN.

Ciclosporina

Os principais efeitos colaterais da ciclosporina incluem:

- nefrotoxicidade: o aumento da creatinina sérica mais de 30% do nível basal requer redução na dose. A elevação gradativa da creatinina sérica, com piora da proteinúria e elevação dos níveis tensionais, sugere nefropatia crônica secundária aos inibidores de calcineurina. No caso de glomerulopatia, biópsia renal pode esclarecer o diagnóstico diferencial e orientar o tratamento;
- hipertensão arterial;
- dislipidemia;
- efeitos cosméticos: modificações faciais, hipertricose, muitas vezes severa, e hiperplasia gengival, efeitos colaterais especialmente indesejáveis em adolescentes e pré-adolescentes.
- convulsões;

- infecções.

Tacrolimo

Os principais efeitos colaterais do tacrolimo incluem:

- nefrotoxicidade: o aumento da creatinina sérica mais de 30% do nível basal requer redução na dose. A elevação gradativa da creatinina sérica, com piora da proteinúria e elevação dos níveis tensionais, sugere nefropatia crônica secundária aos inibidores de calcineurina. No caso de glomerulopatia, biópsia renal pode esclarecer o diagnóstico diferencial e orientar o tratamento;
- hipertensão arterial;
- dislipidemia;
- hiperglicemia/diabete;
- convulsões;
- infecções.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

Quando o paciente responde ao tratamento com corticosteroide, é necessário acompanhamento da proteinúria para, precocemente, se detectar recidiva e reiniciar a terapia, minimizando as complicações associadas à SNI.

Os pacientes e seus responsáveis devem ser instruídos para que o peso seja verificado com frequência e para que os níveis de proteína na urina sejam monitorados toda vez que os pacientes apresentarem ganho de peso ou edema (100). Aumento da concentração de proteína urinária normalmente é a primeira indicação de recidiva. Quando isso ocorre, a família deve procurar atendimento médico para reiniciar o tratamento. Após normalização ou redução da proteinúria, redução ou desaparecimento do edema e suspensão dos imunossupressores, as consultas deverão ser feitas a cada 3 meses até o final do primeiro ano. Após esse período, o paciente deverá ser reavaliado anualmente.

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 dos medicamentos e o acompanhamento pós-tratamento. É recomendável que os pacientes sejam acompanhados, especialmente na fase aguda, em serviços especializados em Nefrologia, 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 ao seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nephrotic syndrome in children: pedriction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Kidney Int. 1978;13(2):159-65.
2. Kashgarian M, Hayslett JP, Siegel NJ. Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. Nephron. 1974;13(2):105-8.
3. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr. 1981;98(4):561-4.
4. Habib R, Gubler MC. Focal sclerosing glomerulonephritis. Perspect Nephrol Hypertens 1973;1:263-78.
5. Siegel NJ, Gur A, Krassner LS, Kashgarian M. Minimal-lesion nephrotic syndrome with early resistance to steroid therapy. J Pediatr. 1975;87(3):377-80.
6. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal changes nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Am Soc Nephrol. 1997;8(5):769-76.
7. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. J Am Soc Nephrol. 1997;8(5):824-32.
8. Fogo AB. Renal Pathology. In: Avner ED, Harmon WE (eds). Pediatric Nephrology, 6.ed. Springer-Verlag, 2009, p. 565.
9. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children.

Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie. Lancet. 1988;1(8582):380-3.
10. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD001533.
11. Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies. Eur J Pediatr. 1991;150(6):380-7.
12. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, Tsurusawa M, Takeda N, Haruki S, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. Am J Kidney Dis. 2003;41(6):1155-62.
13. Filler G. Treatment of nephritic syndrome in children and controlled trials. Nephrol Dial Transplant. 2003;18 Suppl 6:vi75-8.
14. Leisti S, Koskimies O. Risk of relapse in steroid-sensitive nephrotic syndrome: effect of stage of post-prednisone adrenocortical suppression. J Pediatr. 1983;103(4):553-7.
15. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. J Pediatr. 1982;101(4):514-8.
16. Broyer M, Meyrier A, Niaudet P, Habib R. Minimal changes and focal and segmental glomerular sclerosis. In: Cameron JS, Davison MA, Grunfeld JP, et al (eds). Oxford Textbook of Clinical Nephrology, Oxford Medical Publications, 1992, p. 298.
17. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. J Pediatr. 1986;108(3):378-82.
18. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. Arch Dis Child. 2008; 93(3):226-8.
19. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. Nephron. 2000;85(4):343-5.
20. Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, White RH. Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. Br Med J. 1974;4(5935):7-11.
21. Chiu J, Drummond KN. Long-term follow-up of cyclophosphamide therapy in frequent-relapsing minimal-lesion nephrotic syndrome. J Pediatr. 1974;84(6):825-30.
22. McDonald J, Murphy AV, Arneil GC. Long-term assessment of cyclophosphamide therapy for nephrosis. Lancet. 1974;2(7887):980-2.
23. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD002290.
24. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid-sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. Pediatr Nephrol. 2003;18(7):661-4.
25. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. N Engl J Med. 1982;306(8):451-4.
26. Kyrieleis HA, Levtchenko EN, Wetzels JF. Long-term outcome after cyclophosphamide treatment in children with steroid-dependent and frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis. 2007;49(5):592-7.
27. Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: comparison of eight week with 12 week course. Report of Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Arch Dis Child. 1987;62(11):1102-6.
28. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. Arch Dis Child. 1990;65(10):1147-50.
29. Donia AF, Gazareen SH, Ahmed HA, Moustafa FE, Shoeib AA, Ismail AM, et al. Pulse cyclophosphamide inadequatély suppresses reoccurrence of minimal change nephrotic syndrome in corticoid-dependent children. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(10):2054-8.
30. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2004;19(5):494-8.
31. Niaudet P. Comparison of cyclosporine and chlorambucil in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. The French Society of Pediatric Nephrology. Pediatr Nephrol. 1992;6(1):1-3.
32. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. J Am Soc Nephrol. 1994;5(4):1049-56.
33. Niaudet P, Broyer M, Habib R. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children. Clin Nephrol. 1991;35 Suppl 1:S31-6.
34. Tejani AT, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. Kidney Int. 1988;33(3):729-34.
35. Kano K, Kyo K, Yamada Y, Ito S, Ando T, Arisaka O. Comparison between pre- and posttreatment clinical and

renal biopsies in children receiving low dose cyclosporine-A for 2 years for steroid-dependent nephrotic syndrome. Clin Nephrol. 1999;52(1):19-24.
36. Mahmoud I, Basuni F, Sabry A, El-Husseini A, Hassan N, Ahmad NS, et al. Single-centre experience with cyclosporin in 106 children with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(4):735-42.
37. Habib R, Niaudet P. Comparison between pretreatment and posttreatment renal biopsies in children receiving cyclosporine for idiopathic nephrosis. Clin Nephrol. 1994;42(3):141-6.
38. Hirano T, Kawamura T, Fukuda S, Kohsaka S, Yoshikawa N, Yoshida M et al. Implication of cholesterol in cyclosporine pharmacodynamics in minimal change nephrotic syndrome. Clin Pharmacol Ther. 2003;74(6):581-90.
39. Ingulli E, Tejani A. Severe hypercholesterolemia inhibits cyclosporin A efficacy in a dose-dependent manner in children with nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol. 1992;3(2):254-9.
40. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, et al. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial. Kidney Int. 2008;73(10):1167-73.
41. Bagga A, Hari P, Moudgil A, Jordan SC. Mycophenolate mofetil and prednisolone therapy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis. 2003;42(6):1114-20.
42. Novak I, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, Trachtman H. Efficacy of mycophenolate mofetil in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2005;20(9):1265-8.
43. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Bruick J, Bunke M, Ault B, Baqi N, et al. Mycophenolate mofetil in children with frequently relapsing nephrotic syndrome: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Cin J Am Soc Nephrol. 2006;1(6):1173-8.
44. Fujinaga S, Ohtomo Y, Umino D, Takemoto M, Shimizu T, Yamashiro Y, et al. A prospective study on the use of mycophenolate mofetil in children with cyclosporine-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2007;22(1):71-6.
45. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2007;22(12):2059-65.
46. Dorresteijn EM, Kist-van Holthe JE, Levtchenko EN, Nauta J, Hop WC, van der Heijden AJ. Mycophenolate mofetil versus cyclosporine for remission maintenance in nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2008;23(11):2013-20.
47. George J. Mycophenolate mofetil in primary glomerular diseases. J Assoc Physicians India. 2011;59:103-106.
48. Guigonis V, Dallocchio A, Baudouin V, Dehennault M, Hachon-Le Camus C, Afanetti M, et al. Rituximab treatment for severe steroid- or cyclosporine-dependent nephrotic syndrome: a multicentric series of 22 cases. Pediatr Nephrol. 2008;23(8):1269-79.
49. Gilbert RD, Hulse E, Rigden S. Rituximab therapy for steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2006;21(11):1698-700.
50. Kamei K, Ito S, Nozu K, Fujinaga S, Nakayama M, Sako M, et al. Single dose of rituximab for refractory steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2009;24(7):1321-8.
51. Ravani C, Magnasco A, Edefonti A, Murer L, Rossi R, Ghio L, et al. Short term effects of rituximab in children with steroid- and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(6):1308-15.
52. Sellier-Leclerc AL, Macher MA, Loirat C, Guérin V, Watier H, Peuchmaur M, et al. Rituximab efficiency in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2010;25(6):1109-15.
53. Haffner D, Fischer DC. Nephrotic syndrome and rituximab: facts and perspectives. Pediatr Nephrol. 2009;24(8):1433-8.
54. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS, Srinivasan R, Baluarte HJ. Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. J Pediatr. 1988;113(6):996-1001.
55. Fujinaga S, Hirano D, Nishizaki N, Kamei K, Ito S, Ohtomo Y, et al. Single infusion of rituximab for persistent steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome after long-term cyclosporine. Pediatr Nephrol. 2010;25(3):539-44.
56. Van Husen M, Kemper MJ. New therapies in steroid-sensitive and steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2011;26(6):881-92.
57. Sugiura H, Takei T, Itabashi M et al. Effect of single-dose rituximab on primary glomerular diseases. Nephron Clin Pract. 2011;117(2):c98-105.
58. Ravan P, Rossi R, Magnasco A et al. Short-term effects of rituximab in children with steroid-and calcineurin-dependent nephrotic syndrome: A randomized controlled trial. Clinical Journal of the American Society of Nephrology.2011;6:6 (1308-1315).
59. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(7):1848-54.
60. British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. Lancet. 1991;337(8757):1555-7

61. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Cochrane Database of Syst Rev. 2001;(4): CD002290.
62. Tarshish P, Tobin JN, Berstein J, Edelman CM Jr. Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerular sclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. Pediatr Nephrol. 1996;10(5):590-3.
63. Geary DF, Farine M, Thorner P, Baumal R. Response to cyclophosphamide in steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis: a reappraisal. Clin Nephrol. 1984;22(3):109-13.
64. Niaudet P. Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr. 1994;125(6 Pt 1):981-6.
65. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedman A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, et al. Long-term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. J Am Soc Nephrol. 1996;7(4):543-9.
66. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 1993;8(12):1326-32.
67. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosisin children. J Am Soc Nephrol. 1996;7(1):56-63.
68. Ingulli E, Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive, long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol. 1995;5(10):1820-5.
69. Chishti AS, Sorof JM, Brewer ED, Kale AS. Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. Am J Kidney Dis. 2001;38(4):754-60.
70. Plank C, Kalb V, Hinkes B, Hildebrandt F, Gefeller O, Rascher W, et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Pediatr Nephrol. 2008;23(9):1483-93.
71. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreatéd. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(8):2183-93.
72. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2004;19(3):281-7.
73. Bhimma R, Adhikari M, Asharam K, Connolly C. Management of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis in children using tacrolimus. Am J Nephrol. 2006;26(6):544-51.
74. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, Kumar A, Gupta A, Baburaj VP. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(3):910-3.
75. Choudhry S, Bagga A, Hari P, Sharma S, Kalaivani M, Dinda A. Efficacy and safety of tacrolimus versus cyclosporine in children with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2009;53(5):760-9.
76. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J. Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol. 2005;20(7):914-9.
77. Cattran DC, Wang MM, Appel G, Matalon A, Briggs W. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Clin Nephrol. 2004;62(6):405-11.
78. Benz K, Dötsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. Pediatr Nephrol. 2004;19(7):794-7
79. Nakayama M, Kamei K, Nozu K, Matsuoka K, Nakagawa A, Sako M, et al. Rituximab for refractory focal segmental glomerulosclerosis. Pediatr Nephrol. 2008;23(3):481-5.
80. Bagga A, Sinha A, Moudgil A. Rituximab in patients with the steroid-resistant nephrotic syndrome. N Engl J Med. 2007;356(26):2751-2.
81. Kurkus J, Thyssel H. Reduction of albuminuria after angiotensin converting enzyme inhibition in various renal disorders. Scand J Urol Nephrol 24:63, 1990.
82. Ellis D, Vars A, Moritz ML ET AL. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. J Pediatr 143: 89, 2003.
83. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 19: 45, 2004.
84. Harris RC, Ismail N: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome, Am J Kidney Dis 23 (4):477-97, 1994.
85. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE. Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970–1980. Am J Dis

Child 1982;136 (8):732–736.
86. Wilkes JC Response to pneumococcal vaccination in children with nephrotic syndrome, Am J Kidney Dis 2 (1):43-46, 1982.
87. Haws RM, Baum M. Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephritic syndrome. Pediatrics. 1993;91(6):1142-6.
88. McPherson R, Tsoukas C, Baines MG, Vost A, Melino MR, Zupkis RV, et al. Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. J Clin Immunol. 1993;13(6):439-44.
89. Gregory MJ, Smoyer WE, Sedmann A, Kershaw DB, Valentini RP, Johnson K, et al. Long-term cyclosporine therapy or pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. J Am Soc Nephrol. 1996;7(4):543-9.
90. Webb NJ, Lam C, Loeys T, Shainfar S, Strehlau J, Wells. Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. Clin J Am Soc Nephrol5:417-24, 2010.
91. Hyams JS, Carey DE. Corticosteroids and growth. J Pediatr. 1988;113(2):249-54.
92. Polito C, Oporto MR, Totino SF, La Manna A, Di Toro R. Normal growth of nephrotic children during long-term alternaté-day prednisone therapy. Acta Paediatr Scand. 1986;75(2):245-50.
93. Fleisher DS, McCrory WW, Rapoport M. The effects of intermittent doses of adrenocortical steroids on the statural growth of nephrotic children. J Pediatr. 1960;57:192-8.
94. Brocklebank JT, Harcourt RB, Meadow SR. Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome. Arch Dis Child. 1982;57(1):30-4.
95. Ng JS, Wong W, Law RW, Hui J, Wong EN, Lam DS. Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome. Clin Experiment Ophthalmol. 2001;29(4):239-43.
96. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux MF, Landais P, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome: from childhood to adulthood. Am J Kidney Dis. 2003;41(3):550-7.
97. Abeyagunawardena AS, Hindmarsh P, Trompeter RS. Adrenocortical suppression increases the risk of relapse in nephrotic syndrome. Arch Dis Child. 2007;92(7):585-8.
98. Montané B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolaté and angiotensin blockade. Pediatr Nephrol. 2003;18(8):772-7.
99. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J. Evaluation and manangement of proteinúria abd nephritic syndrome in children recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinúria, albuminuria, risk assessment, detection and elimination (PARADE). Pediatrics. 2000;105(6):1242-9.
100. Müller W, Brandis M. Acute leukemia after cytotoxic treatment for nonmalignant disease in childhood. A case report and review of the literature. Eur J Pediatr. 1981;136(1):105-8.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Ciclofosfamida, Ciclosporina, Tacrolimo

Eu, _____(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **ciclofosfamida, ciclosporina e tacrolimo** indicadas para o tratamento da **síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes.**

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 sinais do "estado nefrótico";
- diminuição 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 destes medicamentos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina e tacrolimo na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;
- a ciclofosfamida não deve ser usada durante a gestação pelo risco de malformação fetal;
- **efeitos adversos mais comuns 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), risco de infertilidade;
- **efeitos adversos mais comuns da ciclosporina:** problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento dos níveis de colesterol e triglicerídeos, 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 mais comuns do tacrolimo:** tremores, dor de cabeça, diarreia, pressão alta, náuseas, disfunção renal, dor no peito, pressão baixa, palpitações, formigamentos, falta de ar, amarelão, diarreia, prisão de ventre, vômitos, diminuição do apetite, azia, dor no estômago, gases, hemorragia, dano hepático, agitação, ansiedade, convulsão, depressão, tontura, alucinações, incoordenação, psicose, sonolência, neuropatia, queda 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, osteoporose, dores no corpo, peritonite, fotossensibilidade, alterações visuais;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos medicamentos;
- risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-

me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) ciclofosfamida

( ) ciclosporina

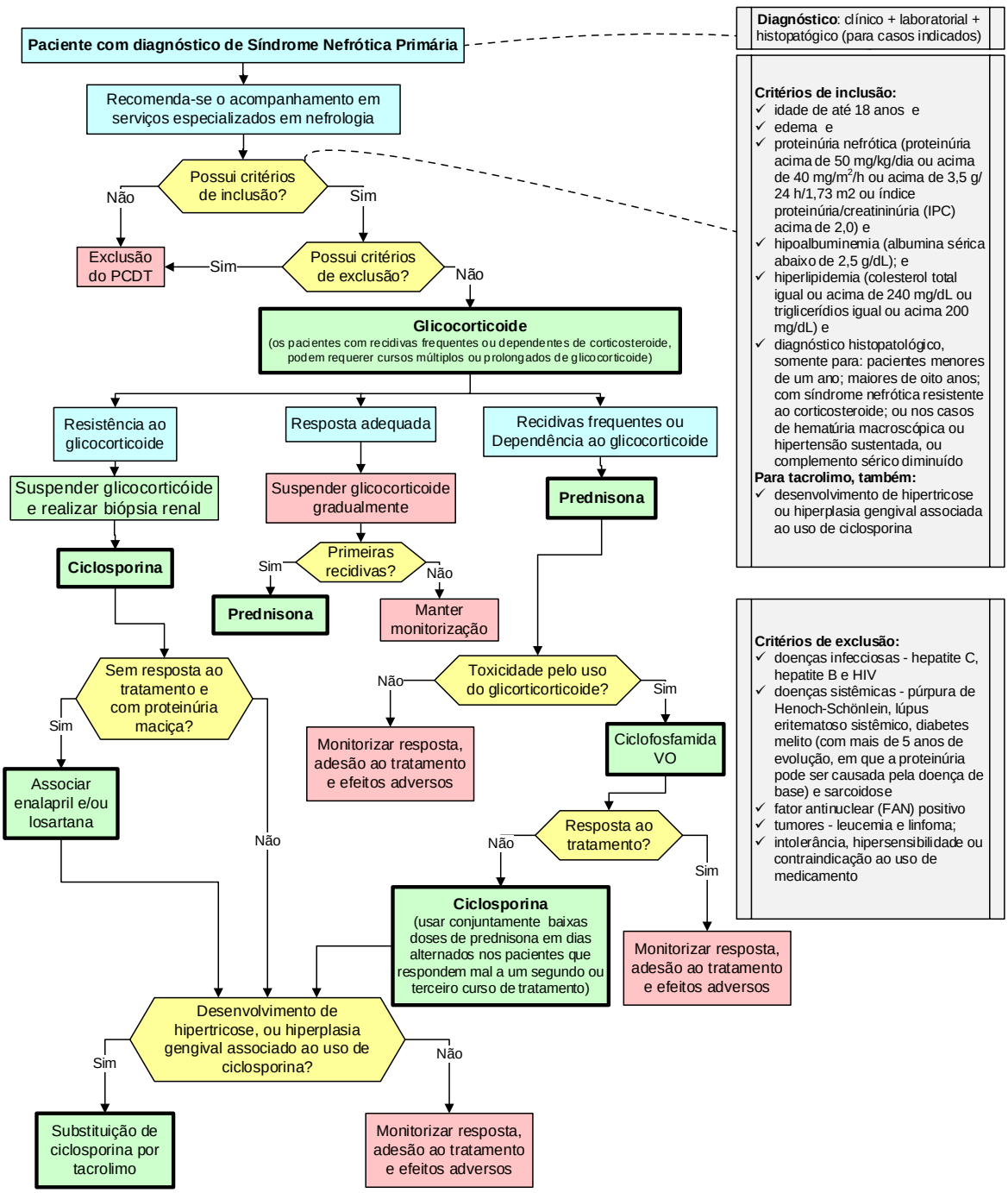
( ) tacrolimo

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 ao seu responsável legal.

Nota: A administração intravenosa de metilprednisolona é contemplada pelo procedimento 0303020016 - PULSOTERAPIA I (POR APLICAÇÃO), da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS.

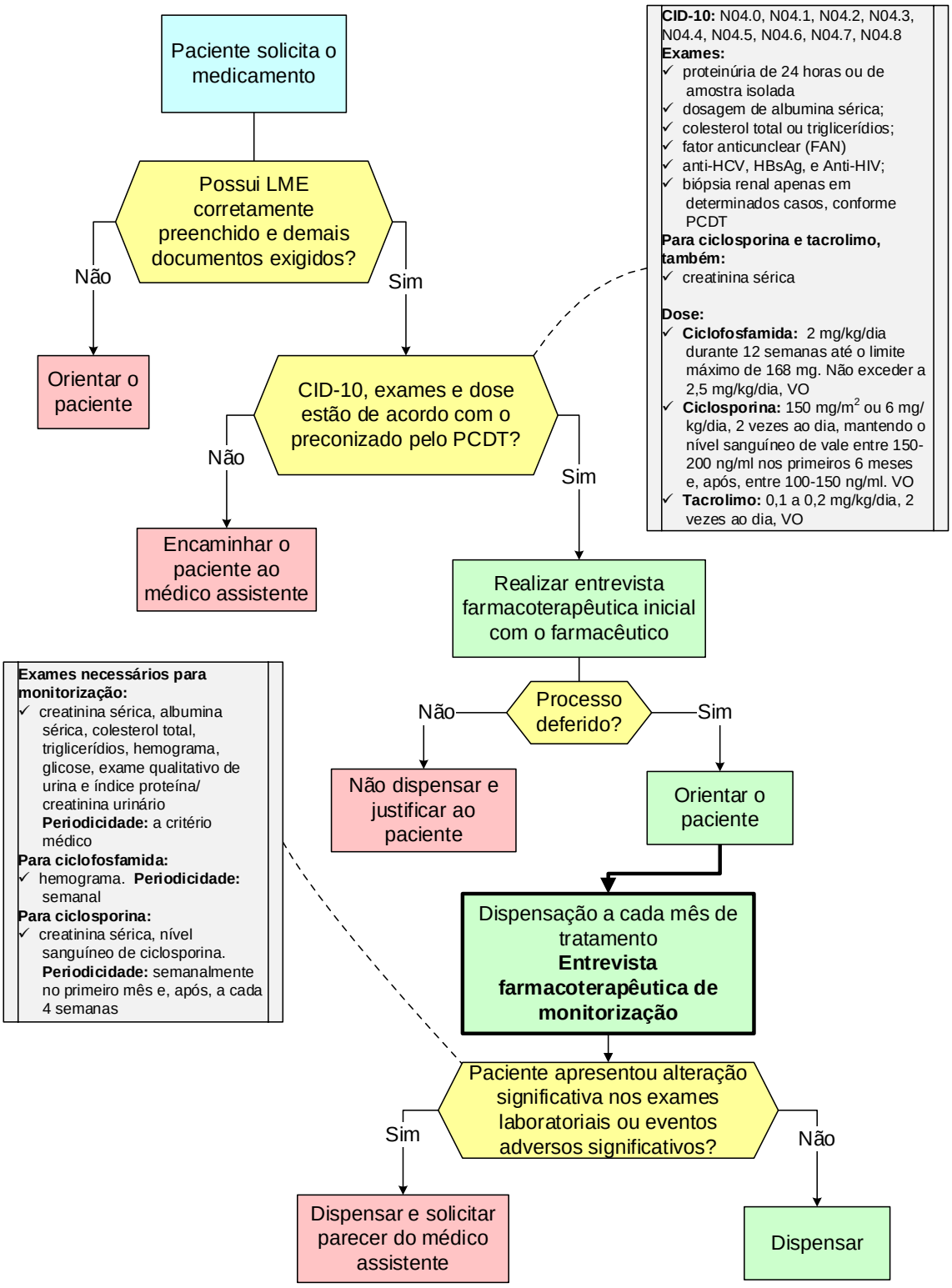
Fluxograma de Tratamento
Síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes



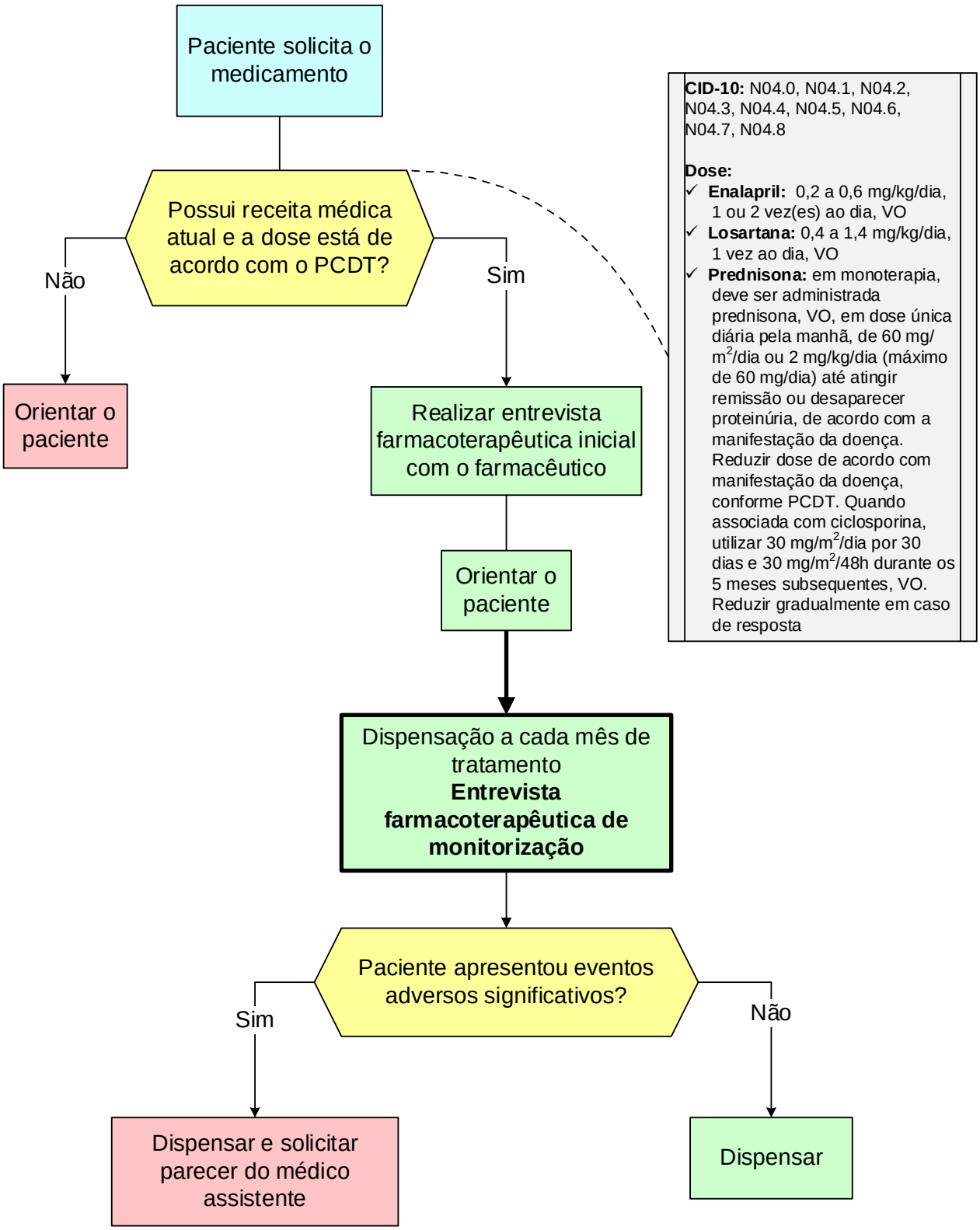
Controle dos sintomas e prevenção das complicações da Síndrome Nefrótica

- ✓ Considerar enalapril e losartana para reduzir a taxa de progressão da insuficiência renal crônica, exceto nos casos de hiperpotassemia ou elevação de creatinina (acima de 30% do valor inicial);
- ✓ Recomenda-se vacinas para pneumococo e varicela, idealmente quando em remissão e sem uso de corticosteroide;
- ✓ Para casos de edema, recomendação restrição de sal. O uso de diuréticos apenas para os casos de anasarca com sinais de congestão circulatória, derrame pleural ou ascite.
- ✓ Recomenda-se o uso de estatinas em caso de proteinúria persistente com hiperlipidemia, conforme PCDT especifico do Ministério da Saúde.

Fluxograma de Dispensação de Ciclofosfamida, Ciclosporina e Tacrolimo Síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes



Fluxograma de Dispensação de Enalapril, Losartana e Prednisona
Síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes



Ficha Farmacoterapêutica
Síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes

1 Dados do paciente

Nome:_____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço:_____
Telefones:_____

Médico assistente:_____CRM:_____
Telefones: _____

Nome do responsável: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Qual idade de diagnóstico? _____

2.2 Indicação de biópsia renal inicial?
☐ sim → Laudo _____
☐ não

2.3 Tratamento inicial com corticosteróide:
☐ sim → Início:_____Dose utilizada?_____
☐ não

2.4 Classificação da resposta ao tratamento com corticosteróide:
☐ Sem remissão completa* → Síndrome nefrótica resistente ao corticosteróide (SNRC)
☐ Com remissão completa* → Síndrome nefrótica sensível ao corticosteróide (SNSC)
** EQU com proteína indetectável por mais de 3 dias ou índice proteinúria/creatininúria (IPC) ≥ 0,3*

2.5 Se paciente com SNRC, realizou biópsia renal?
☐ sim → Laudo _____
☐ não

2.6 Se paciente com SNRC, iniciou tratamento de suporte?
☐ sim → Medicamentos prescritos _____
☐ não

2.7 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais? _____
_____

2.8 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.9 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial	1°mês	2°mês	3°mês	4°mês	5°mês	6°mês
Data prevista							
Data realizada							
Peso (kg)							
Creatinina							
Albumina							
Colesterol total							
Triglicerídeos							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Plaquetas							
Glicemia de jejum							
EQU							
IPC em amostra de urina							

	7°mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista						
Data realizada						
Peso (kg)						
Creatinina						
Albumina						
Colesterol total						
Triglicerídeos						
Hemoglobina						
Leucócitos						
Neutrófilos						
Linfócitos						
Plaquetas						
Glicemia de jejum						

	7°mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
EQU						
IPC em amostra de urina						

Para ciclosporina

	Inicial	1°sem	2°sem	3°sem	4°sem	2°mês	3°mês	4°mês
Data prevista								
Data realizada								
Creatinina								
Nível sérico								

	5°mês	6°mês	7°mês	8°mês	9°mês	10°mês	11°mês	12°mês
Data prevista								
Data realizada								
Creatinina								
Nível sérico								

sem = semana

3.1 Observar os exames laboratoriais para monitorização das recidivas em pacientes com SNSC:

- Primeira recidiva (proteinúria > 50 mg/kg/dia ou > 3,5 g/1,73m^2/24h ou IPC acima de 2,0 após um período de remissão completa) → iniciar novo curso de corticosteroide
- Recidivas freqüentes (2 ou mais recidivas em até 6 meses ou 4 recidivas no período de 1 ano após o término do tratamento) → iniciar novo curso de corticosteroide
- Dependência de corticosteroide (2 ou mais recidivas durante o uso de corticoide ou em até 14 dias após o término do tratamento) → iniciar novo curso de corticosteróide
- Efeitos adversos ao uso do corticosteróide ou recidiva em dose elevada de corticosteroide → associar ciclofosfamida ou ciclosporina

Caso necessário encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Uso de corticosteroides por períodos prolongados?
não → Dispensar
sim → Dispensar e recomendar avaliação oftalmológica anual

3.3 Apresentou alteração significativa de algum exame laboratorial?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose, suspensão ou troca do medicamento. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.4.1

3.4.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.5 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Síndrome nefrótica primária em crianças e adolescentes
☐ **Ciclofosfamida** ☐ **Ciclosporina** ☐ **Enalapril** ☐ **Losartana**
☐ **Prednisona** ☐ **Tacrolimo**

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- A síndrome nefrótica (SN) é caracterizada por um aumento de proteínas na urina, inchaço e aumento dos níveis de colesterol no sangue.
- Se não tratada, podem ocorrer graves complicações nos rins.

2 Medicamento

- Estes medicamentos aliviam os sintomas e previnem complicações da doença.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome os comprimidos ou cápsulas (sem mastigar ou abrir) com ajuda de um líquido, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- 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(s) medicamento(s) pode(m) trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, que variam de acordo com o medicamento, tais como: náuseas, vômitos, queda de cabelo, risco aumentado de infecções, pressão alta, crescimento da gengiva, formigamentos, diarreia, tremores, dores de cabeça, reações alérgicas, tontura e outros.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 Guarda do medicamento

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

7 Realização dos exames de laboratório

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Mantenha uma boa higiene bucal e faça revisões periódicas com o dentista, pois podem ocorrer problemas devido ao uso da ciclosporina.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.
- Não se sabe ainda os riscos do uso da ciclosporina e tacrolimo na gravidez. A ciclofosfamida é totalmente contraindicada na gestação e podem causar sérios problemas ao feto. Por isso, se engravidar comunique imediatamente ao médico.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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

TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO

Portaria nº 1.203, de 4 de novembro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram atualizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, a busca, realizada em 31/07/2014, com os termos "*schizoaffective disorder*" *AND* "*treatment*", inicialmente restringindo-se a estudos com humanos, meta-análises, revisões e ensaios clínicos randomizados, identificou 556 estudos. Devido ao grande número de artigos, foi realizada nova busca, limitando-se a meta-análises de estudos com humanos, da qual resultaram 35 artigos. Todos foram revisados, não sendo encontrada nenhuma meta-análise exclusiva sobre tratamento de transtorno esquizoafetivo. Entretanto, a maioria das metanálises de tratamento da esquizofrenia incluía pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo. Como esse transtorno compartilha sintomas, prognóstico, curso e tratamento com a esquizofrenia, optou-se por nova busca com os termos *"schizophrenia" [Mesh] AND treatment*, resultando em 394 artigos. Desses, foram excluídos 263 por não abordarem tratamento medicamentoso da esquizofrenia ou por não terem o delineamento de meta-análise. Com esses limites e exclusões, restaram 131 trabalhos.

Na base de dados Embase, a busca, realizada na mesma data, com a estratégia *'schizoaffective psychosis'/exp AND 'therapy'/exp, AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2004-2014]/py*, identificou 452 artigos. Restringindo-se somente a meta-análises, foram localizados 69 artigos, dos quais 5 foram selecionados.

Na base de dados Cochrane, a busca, realizada em 30/06/2014, com o uso dos mesmos termos *schizophrenia and treatment*, limitando-se a revisões, resultou em 181 artigos, dos quais 39 foram selecionados.

Foram depois acrescentados mais 30 artigos de referência, totalizando nessa etapa 205 referências.

Após a seleção inicial, foi feita nova revisão dos artigos identificados. Considerando a possibilidade de inclusão de pacientes com transtorno esquizoafetivo na metodologia dos mesmos, foram excluídos 41 artigos (3 da Embase e 38 da Pubmed/Medline), restando 164 referências. Foram ainda consultados livros-texto da área, o *International Psychopharmacology Algorithm Project* (IPAP)(1) e o *UpToDate*, versão 19.2 (2,3), totalizando 167 referências.

2 INTRODUÇÃO

O diagnóstico de transtorno esquizoafetivo é difícil e complicado, pois, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10), requer a presença de sintomas de psicose que preencham os critérios de sintomas para esquizofrenia e, adicionalmente, sintomas de humor (mania, depressão ou misto) com gravidade e tempo suficientes para o diagnóstico de transtorno de humor, ambos evoluindo de forma episódica. Essa definição contrasta com a do sistema de classificação descrito no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM), que o considera contínuo, com sintomas tanto de esquizofrenia quanto de humor proeminentes dentro do mesmo episódio da doença e com predomínio claro de sintomas psicóticos semelhantes aos de esquizofrenia ao longo do curso da doença. Para ambas as classificações, os episódios de humor e psicose não podem preencher os critérios de episódio depressivo ou maníaco nem os de esquizofrenia (4).

Além de ser difícil sua formulação e requerer a exclusão de esquizofrenia e transtorno bipolar, o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo apresenta pouca estabilidade, com mais de metade dos casos

Consultores: Rafael Henrique Candiago, Paulo Silva Belmonte Abreu, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Luciana Costa Xavier, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

migrando para o diagnóstico de esquizofrenia, quando acompanhados ao longo de vários anos. Apesar de incômodo, representa uma realidade clínica, com uma parcela importante de casos na clínica psiquiátrica apresentando simultaneamente alterações relevantes de humor e de psicose que requerem uso combinado de fármacos para esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar para controle dos sintomas (4-7).

Como categoria diagnóstica, segue sendo debatida quanto a ser um subtipo de esquizofrenia ou um subgrupo dentro da grande categoria contínua de doenças psicóticas, como atualmente é classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (4). Por tal motivo, a maioria dos estudos que aborda tratamento medicamentoso para esquizofrenia também inclui, em sua amostra, pacientes com transtorno esquizoafetivo, não sendo encontradas meta-análises exclusivas de pacientes com este transtorno. Devido a essa complexidade e à falta de estudos específicos em meta-análises que avaliem a resposta ao tratamento apenas de pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, o presente Protocolo utiliza a literatura médica de esquizofrenia para a avaliação do tratamento de pacientes com transtorno esquizoafetivo por apresentaram respostas clínicas semelhantes (6).

As causas dos transtornos esquizofrênicos são ainda desconhecidas. O modelo de doença de maior aceitação é o da "vulnerabilidade *versus* estresse", um conceito que propõe que a vulnerabilidade aumenta o risco para o desenvolvimento de sintomas na presença de estressores ambientais e na falha de mecanismos adaptativos para lidar com eles. Os fatores de vulnerabilidade são baseados em um componente biológico que inclui predisposição genética interagindo com fatores complexos físicos, ambientais e psicológicos (8).

Os transtornos esquizofrênicos afetam aproximadamente 0,6% da população (com variação de 0,6%-3%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados); os transtornos esquizoafetivos estimados correspondem à metade dessa prevalência, não havendo evidência de diferença entre os sexos (9). No Brasil, em um estudo de 1992, realizado em três capitais brasileiras, foram encontradas prevalências de 0,3%-2,4% na população para psicose em geral (10). Em São Paulo, em 2002, um estudo encontrou prevalência de 0,8% em 12 meses para psicoses não afetivas (11), sem diferenciar esquizofrenia de transtorno esquizoafetivo. Em relação à carga global das doenças, os transtornos de psicose não afetiva são responsáveis por 1,1% dos AVAIs (anos de vida ajustados para incapacidade) e por 2,8% dos AVIs (anos de vida com incapacidade) afetivas (12,13).

Este Protocolo não classificará os antipsicóticos segundo a tipicidade (típicos e atípicos) ou o período de síntese (primeira e segunda gerações). Essa classificação tornou-se obsoleta e incorreta na medida em que foram surgindo novas evidências de que os antipsicóticos constituem um grupo heterogêneo de fármacos, com mecanismos de ação, eficácia, efeitos adversos e data de desenvolvimentos distintos entre si (14), razão pela qual eles serão citados nominalmente. Para a escolha do tratamento, devem ser considerados os fármacos já utilizados, o estágio da doença, a história de resposta e adesão e o risco-benefício.

Existe ampla evidência de que o uso de antipsicóticos é superior a seu não uso em transtornos esquizofrênicos e transtornos esquizoafetivos. Sabe-se também que intervenções não medicamentosas potencializam o tratamento medicamentoso – seja a eletroconvulsoterapia (ECT) (15-17), seja a estimulação magnética transcraniana (EMT) em caso de alucinações auditivas refratárias aos fármacos (18-21). Tais evidências de terapêuticas de estimulação cerebral e de psicoterapia (22) em esquizofrenia e em transtorno esquizoafetivo precisam ser consideradas na prática clínica e levariam à necessidade de estabelecimento de protocolos de uso específicos ou extensões de protocolos clínicos com condutas terapêuticas, além das medicamentosas.

O presente Protocolo complementa o PCDT de esquizofrenia e foi feito para atender a necessidades semelhantes de pacientes com o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo, que sofrem de perturbações associadas a psicose e humor.

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

3 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

- F25.0 Transtorno esquizoafetivo do tipo maníaco
- F25.1 Transtorno esquizoafetivo do tipo depressivo
- F25.2 Transtorno esquizoafetivo do tipo misto

4 Diagnóstico

O diagnóstico do transtorno esquizoafetivo é clínico e baseado nos critérios da CID-10 (5). Esse formato da classificação descreve critérios gerais (nomeados com a letra G e numerados de G1 a G4), que precisam ser atendidos em todos os casos. O primeiro deles é a presença de sintomas de humor; o segundo, a presença de sintomas de psicose; o terceiro, a simultaneidade desses sintomas; e o quarto, a exclusão de determinadas condições.

Diretrizes Operacionais CID-10 para Transtorno Esquizoafetivo

O diagnóstico depende de uma criteriosa avaliação clínica que busque identificar um equilíbrio aproximado entre o número, a gravidade e a duração dos sintomas esquizofrênicos e afetivos. Quando um equilíbrio aproximado for mantido, esse diagnóstico poderá ser estabelecido em mais de um grau de gravidade, caso necessário. Recomenda-se que a história clínica seja obtida, sempre que possível, de mais de uma fonte.

Critérios Gerais (todos devem ser atendidos)

G1: O transtorno satisfaz os critérios de um dos transtornos afetivos de grau moderado ou grave, conforme especificado para cada subtipo de transtorno esquizoafetivo na CID-10 (4).

G2: Os sintomas de pelo menos um dos grupos de sintomas listados a seguir estão claramente presentes durante a maior parte do tempo por um período de pelo menos 2 semanas (esses grupos e os da esquizofrenia são praticamente os mesmos):

1) eco de pensamento, inserção ou retração de pensamento, irradiação de pensamento;

2) delírios de controle, influência ou passividade claramente relacionados a movimento de corpo ou membros ou pensamentos, ações ou sensações específicas;

3) vozes alucinatórias que fazem comentários sobre o comportamento do paciente ou discutem entre si; ou outros tipos de vozes alucinatórias advindas de alguma parte do corpo;

4) delírios persistentes de outros tipos que são culturalmente inapropriados e completamente impossíveis, porém não meramente megalomaníacos ou persecutórios (por exemplo, visita a outros mundos, o poder de controlar as nuvens inspirando e expirando, o poder de comunicar-se com animais ou plantas sem falar, etc.);

5) fala totalmente irrelevante ou incoerente ou uso frequente de neologismos;

6) surgimento intermitente, porém frequente, de algumas formas de comportamento catatônico, tais como postura inadequada, flexibilidade cérea e negativismo.

G3: Os critérios G1 e G2 devem ser satisfeitos dentro do mesmo episódio do transtorno e simultaneamente durante pelo menos algum tempo do episódio. Sintomas tanto dos critérios G1 como dos G2 devem ser proeminentes no quadro clínico.

G4: Os critérios de exclusão mais comumente utilizados consideram o fato de o transtorno não ser atribuível a doença cerebral orgânica, intoxicação e dependência ou abstinência relacionada a álcool ou drogas.

Na avaliação dessas experiências subjetivas e desses comportamentos anormais, deve-se tomar especial cuidado para evitar avaliação falso-positiva, especialmente quando estão envolvidos modos de expressão e comportamento cultural ou subcultural específicos ou se manifestam em um paciente com um nível de inteligência abaixo do normal.

Além dos critérios gerais do transtorno, que permitem o uso do código F25 da CID-10, o paciente será classificado em um de cinco tipos específicos, que receberá um dígito adicional: Para o diagnóstico do transtorno esquizoafetivo tipo maníaco (F25.0), os critérios gerais para transtorno esquizoafetivo e os para um episódio maníaco (e não hipomaníaco) devem ser satisfeitos. São eles: humor predominantemente elevado, humor expansível ou irritável e humor definitivamente anormal. A alteração de humor deve ser proeminente e mantida por pelo menos uma semana (ou menos se exigir internação hospitalar) e apresentar pelo menos três dos seguintes sinais (quatro, se humor irritável), levando a uma interferência com o funcionamento pessoal da vida diária: atividade aumentada ou inquietação física, loquacidade aumentada, fuga de ideias ou experiência subjetiva de pensamentos acelerados, perda de inibições normais com comportamento inapropriado, diminuição da capacidade

de sono, autoestima inflada ou grandiosidade, distratibilidade ou mudança rápida de planos, comportamento temerário ou imprudente, energia sexual marcante ou indiscrições sexuais.

Para o diagnóstico do transtorno esquizoafetivo tipo depressivo (F25.1), os critérios gerais de transtorno esquizoafetivo e os para episódio depressivo, pelo menos de gravidade moderada, devem ser satisfeitos. Pelo menos dois dos três sintomas maiores devem estar presentes: humor deprimido em um grau anormal para o indivíduo na maior parte do dia e em quase todos os dias, largamente não influenciado por circunstâncias e mantido por pelo menos duas semanas, perda de interesse ou prazer em atividades que normalmente são agradáveis e energia diminuída ou fatigabilidade aumentada. Além desses, pelo menos um sinal ou sintoma menor deve estar presente, perfazendo, no mínimo, um total de quatro: perda de confiança ou autoestima, sentimentos irracionais de autorreprovação ou culpa excessiva e inapropriada, pensamentos recorrentes de morte ou suicídio ou comportamento suicida, queixas ou evidências de indecisão, desatenção, diminuição da concentração, alteração da atividade psicomotora com agitação ou lentidão e alterações do sono e de apetite com correspondente alteração de peso.

Para o diagnóstico do transtorno esquizoafetivo tipo misto (F25.2), os critérios gerais para transtorno esquizoafetivo e os para episódio misto devem ser satisfeitos. São eles: ocorrência, no passado, de pelo menos um episódio afetivo maníaco, hipomaníaco ou misto e episódio atual caracterizado pela presença simultânea de sintomas maníacos e depressivos ou por uma alternância rápida de sintomas maníacos e depressivos.

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que preencherem os critérios para o diagnóstico de transtorno esquizoafetivo. Além disso, os pacientes deverão contar com um familiar ou responsável legal interessado, participativo, disponível, com funcionamento global adequado e com adesão ao serviço de atendimento psiquiátrico ambulatorial ou de internação. No caso de paciente cronicamente asilado, é requerida a presença de um funcionário da instituição disponível e capaz de controlar estressores do ambiente de forma contínua.

6 Critérios de exclusão

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo que apresentarem hipersensibilidade aos fármacos, psicose alcoólica ou tóxica, dependência ou abuso atual de fármacos psicoativos e impossibilidade de adesão ao tratamento e de acompanhamento contínuo.

7 Casos especiais

Pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo com risco de suicídio no momento e aqueles que desenvolverem discinesia tardia com repercussão significativa deverão ser tratados com clozapina.

8 Tratamento

8.1 Tratamento não medicamentoso

Já existe evidência considerável do efeito das diferentes modalidades de tratamento – farmacológicas, psicológicas, educacionais, de estimulação cerebral e programas de atividade física e cognitiva sobre o curso do transtorno esquizofrênico e do transtorno esquizoafetivo. Entretanto, este Protocolo enfoca o tratamento medicamentoso do transtorno esquizoafetivo.

8.2 Tratamento medicamentoso

Foram revisados estudos que avaliaram os seguintes fármacos de ação não antipsicótica no tratamento da esquizofrenia: valproato (23,24), carbamazepina (25,26), lítio (27), estrogênio (28), antidepressivos em geral (29,30), benzodiazepínicos (31,32), inibidores da colinesterase (33,34), fármacos glutamatérgicos (35), nicotina (36), testosterona (37), ácido eicosapentaenoico (38), anti-inflamatórios não esteroides (39,40), moduladores do receptor NMDA (41,42), inibidores de recaptação de noradrenalina (43,44), moduladores purinérgicos (45), agonistas parciais do receptor 5-HT-1 (46), antidepressivos de ação específica serotoninérgica (44), ácidos graxos poli-insaturados (47) e ocitocina (48). Não foram encontradas evidências que corroborassem a inclusão desses fármacos no Protocolo. Não foram incluídos estudos de fármacos de ação antipsicótica não liberados para uso no Brasil (zotepina, loxapina, sertindol, molindona, fluspirileno, benperidol, flupentixol, perfenazina, bromperidol e perazina) (49-64).

Na última década do Século XX e na primeira do atual, realizou-se um debate amplo sobre a superioridade de novos componentes que culminou com um consenso de que todos os fármacos possuem potência semelhante para a maioria dos pacientes, com exceção de clozapina (65-83). O mesmo restou evidenciado para populações especiais, como crianças e adolescentes (84) ou idosos (85), e para prescrições especiais, com o uso combinado de mais de um antipsicótico (86).

Para a avaliação do benefício individual de cada fármaco, foram revisadas meta-análises com comparações contra placebo ou entre si dos seguintes medicamentos: levomepromazina (87), pimozida (88), tioridazina (89), trifluoperazina (90,91), clorpromazina (92), flufenazina (93), haloperidol (94-97), aripiprazol (98,99), zuclopentixol (100-102), olanzapina (103-106), pipotiazina (107), amisulprida (108), quetiapina (94,109-111), paliperidona (112), ziprasidona (113,114), risperidona (104,105,115-119) {Jayaram, 2005, Risperidone versus olanzapine for schizophrenia;Jayaram, 2006, Risperidone versus olanzapine for schizophrenia;Rattehalli, 2010, Risperidone versus placebo for schizophrenia;Hosalli, 2003, Depot risperidone for schizophrenia;Hunter, 2003, Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia;Gilbody, 2000, Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia}, penfluridol (120), clozapina (121) e sulpirida (122,123). Apenas 1 meta-análise avaliou mais de um medicamento contra placebo ou entre si (14).

No tratamento do transtorno esquizoafetivo, as evidências não demonstraram superioridade de levomepromazina, pimozida, tioridazina, trifluoperazina, zuclopentixol, amisulprida, paliperidona, penfluridol e sulpirida, para justificar sua inclusão neste Protocolo (72,73,124-126).

A clozapina é considerada superior para pacientes não responsivos a outros antipsicóticos (127-131), e sua indicação permanece para esses casos, demonstrando superioridade (132). Inexiste evidência de que a adição de um segundo antipsicótico, após a indicação de clozapina, possa trazer benefícios (131,133-137). A lamotrigina foi avaliada em pacientes refratários a clozapina (138). Sua inclusão, porém, neste Protocolo ainda não pode ser recomendada devido à necessidade de maiores evidências.

Em resumo, a análise das evidências dos diferentes tratamentos para transtorno esquizoafetivo demonstra não haver diferença de eficácia entre eles.

Todos os antipsicóticos, com exceção da clozapina, podem ser utilizados, sem ordem de preferência, no tratamento dos pacientes com diagnóstico de transtorno esquizoafetivo que preencham os critérios de inclusão. Os tratamentos devem ser feitos com um fármaco de cada vez (em monoterapia) de acordo com o perfil de segurança e a tolerabilidade do paciente. Em caso de falha terapêutica (definida como o uso de qualquer desses fármacos por pelo menos seis semanas, nas doses adequadas, sem melhora de pelo menos 30% na escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (*British Psychiatric Rating Scale - BPRS*) (139-141), uma segunda tentativa com outro antipsicótico deverá ser feita.

Em caso de efeitos adversos extrapiramidais, estarão indicados, após ajuste de dose, biperideno ou propranolol (142). Se houver persistência dos efeitos mesmo depois dessa alternativa, estará indicada a substituição por outro antipsicótico com menor perfil de efeitos extrapiramidais, como olanzapina, quetiapina ou ziprasidona. Recomenda-se a avaliação dos sintomas extrapiramidais pelas escalas Simpson – *Angus Rating Scale* (*SAS*), *Barnes Akathisia Rating Scale* e *Abnormal Involuntary Movement Scale* (*AIMS*) (143-145). Os sintomas extrapiramidais motores relacionam-se com a ocorrência de pelo menos uma das seguintes condições: distonia, discinesia, acatisia e parkinsonismo (tremor, rigidez e bradicinesia). Devem também ter ocorrido nos três primeiros meses de tratamento, normalmente nas primeiras semanas.

Em caso de efeitos adversos por aumento de prolactina (nível sérico acima de 25 ng/ml nas mulheres e acima de 20 ng/ml nos homens), acompanhados ou não de galactorreia, irregularidades menstruais ou alterações da libido, estará indicada a troca por outro antipsicótico. O risco-benefício dessa substituição deverá ser avaliado pelo médico clínico responsável juntamente com o paciente (142).

A clozapina poderá ser considerada em caso de refratariedade a pelo menos dois fármacos utilizados por no mínimo seis semanas, nas doses adequadas, e se não houver melhora de pelo menos 30% na escala BPRS (139-141). Também pode ser utilizada se houver risco alto de suicídio e discinesia tardia de repercussão significativa (146,147), mesmo antes de se completarem as seis semanas de uso ou de se observar melhora de 30% nessa mesma escala.

Em caso de intolerância a clozapina por agranulocitose, após sua indicação por refratariedade, poderá ser realizada a troca por olanzapina, quetiapina, risperidona ou ziprasidona, preferencialmente pelas que não foram utilizadas nos dois tratamentos iniciais (142).

Na impossibilidade de adequada adesão ao uso oral de qualquer dos fármacos acima (148-150), será indicado um de depósito, o decanoato de haloperidol.

8.3 FÁRMACOS

- Risperidona: comprimidos de 1, 2 e 3 mg;
- Quetiapina: comprimidos de 25, 100, 200 e 300 mg;
- Ziprasidona: cápsulas de 40 e 80 mg;
- Olanzapina: comprimidos de 5 e 10 mg;
- Clozapina: comprimidos de 25 e 100 mg;
- Clorpromazina: comprimidos de 25 e 100 mg; solução oral de 40 mg/mL;
- Haloperidol: comprimido de 1 e 5 mg, solução oral de 2 mg/mL;
- Decanoato de haloperidol: solução injetável de 50 mg/mL.

8.4 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO (151,152)

Risperidona: Deve-se iniciar com 1 mg, 2 vezes/dia, para evitar efeito de primeira dose (bloqueio alfa-adrenérgico). A dose pode ser aumentada em 1 mg, duas vezes/dia, até que uma dose-alvo de 6 mg/dia (3 mg, duas vezes/dia) seja alcançada no terceiro dia. As doses recomendadas de manutenção são de 3-6 mg/dia (153,154). Se suspensa, a administração deve ser re-iniciada conforme a primeira dose. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a dose máxima recomendada é de 3 mg/dia. A administração simultânea com alimentos não interfere na biodisponibilidade do medicamento.

Quetiapina: Deve-se iniciar com 25 mg, duas vezes/dia, por via oral. A dose pode ser aumentada em 25-50 mg/dose/dia, com o objetivo de alcançar 300-600 mg/dia (155). A dose total pode ser dividida em duas ou três vezes/dia, devendo ser alcançada entre o quarto e o sétimo dias de tratamento. O ajuste pode ser feito com incrementos (ou diminuição) de 25-50 mg, duas vezes/dia, ou num intervalo de 2 dias. A dose máxima situa-se entre 750-800 mg/dia.

Ziprasidona: Deve-se iniciar com 40 mg, 2 vezes/dia, por via oral, sendo administrados com os alimentos. Aumentos de dose deverão ocorrer em intervalos superiores a dois dias até a dose máxima de 160 mg/dia (80 mg, duas vezes/dia). A dose de manutenção ideal é de 40 mg, administrados 2 vezes/dia.

Olanzapina: Deve-se iniciar com 5 mg à noite. A dose pode ser aumentada em 5 mg após pelo menos 7 dias consecutivos até o máximo de 20 mg/dia. Não há evidências de que doses acima de 20 mg/dia em pacientes não refratários sejam mais eficazes (122). Não é necessário ajuste de dose em casos de insuficiência renal ou hepática, mas, apesar disso, os pacientes fisicamente debilitados e os emagrecidos deverão receber no máximo 5 mg/dia. Na ocorrência de efeitos adversos graves de clozapina (agranulocitose, cardiopatia e oclusão intestinal) que recomendem sua suspensão e quando não é considerada segura sua reintrodução, a olanzapina poderá ser utilizada até a dose de 30 mg/dia (156-158).

Clozapina: Deve-se iniciar com 12,5 mg, em tomada única à noite. A dose pode ser aumentada em 25 mg a cada 1-2 dias até 300-400 mg/dia, conforme resposta e tolerância. Após 30 dias sem melhora, pode-se aumentar em 50 mg a cada 3-4 dias até 800 mg/dia, sendo que doses acima de 400 mg poderão ser fracionadas em 2-3 administrações, para aumentar a tolerabilidade do paciente.

Clorpromazina: Deve-se iniciar com doses pequenas, entre 50-100 mg, duas a três vezes/dia, para atenuar possíveis efeitos adversos, embora, por sua característica de meia-vida de 24 horas, possa ser administrada em tomada de uma vez/dia. Doses médias diárias variam entre 400-800 mg, sendo 1 g a dose máxima recomendada. Doses abaixo de 150 mg estão relacionadas com maior chance de recidiva de sintomas (159). Após 2-5 dias, já é alcançado equilíbrio de concentração no sangue, sendo que diferentes substâncias, como café,

cigarro e antiácidos, diminuem sua absorção. No caso de insucesso nos esforços de reduzir e suspender essas substâncias, pode ser considerada a administração de doses maiores, respeitando a dose máxima recomendada.

Haloperidol: Deve-se iniciar com doses fracionadas duas a três vezes/dia, embora tenha meia-vida de 24 horas, para minimizar efeitos adversos, até a dose máxima de 15 mg/dia em situações agudas e de 10 mg/dia para manutenção. Doses superiores parecem não ter benefício e aumentam a incidência de efeitos adversos.

Decanoato de haloperidol: Deve-se indicar uma dose entre 150-200 mg/mês para a maioria dos casos, aplicada a cada 4 semanas, e em casos específicos até duas vezes/mês. A meia-vida é de cerca de 3 semanas, levando entre 3-6 meses para a estabilização da concentração plasmática. Por tal motivo, pode-se iniciar com doses superiores (até 400 mg/mês) e com maior frequência (até semanalmente) nos primeiros meses, ou iniciar com doses usuais e suplementar com haloperidol oral até a dose máxima de 15 mg/dia, conforme a tolerância, principalmente no primeiro mês.

Para todos os fármacos indicados neste Protocolo, após alcance da melhora clínica, deverá ser instituída uma redução cuidadosa da dose na fase de manutenção com acompanhamentos clínico e psiquiátrico, e avaliações objetivas com medidas trimestrais de sintomas e comportamentos (escala BPRS-A).

Para o tratamento dos efeitos extrapiramidais, o biperideno poderá ser utilizado na dose de 1-16 mg. A dose pode ser dividida em 1 a 4 administração(ões)/dia, dependendo da intensidade dos sintomas. O propranolol também poderá ser utilizado para essa finalidade, na dose de 40-160 mg em 2 a 3 administrações/dia.

8.5 Tempo de tratamento – critérios de interrupção

- Discinesia tardia e tentativa de suicídio: substituir o fármaco em uso por clozapina (146,147).
- Má adesão ao tratamento: substituir o fármaco em uso por decanoato de haloperidol (93,97,148,149).
- Comorbidades iniciadas após o uso do antipsicótico, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), ganho de peso significativo, diabete mélito (DM), secreção inadequada de hormônio antidiurético com hiponatremia persistente, cardiopatia com prejuízo significativo e síndrome metabólica persistente: substituir o fármaco em uso – se olanzapina e quetiapina, considerar a substituição por ziprasidona (160-162).

Risperidona: Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis semanas de uso de dose máxima, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos significativos, tais como hiperprolactinemia ou sintomas extrapiramidais resistentes ao tratamento com biperideno ou propranolol, ou gravidez/lactação.

Olanzapina e quetiapina: Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis semanas de uso de até 20 mg/dia de olanzapina (ou 30 mg/dia quando for utilizada devido a efeitos adversos da clozapina) ou de até 800 mg/dia de quetiapina, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos significativos, tais como ganho de peso significativo (acima de 7% do peso), desenvolvimento de obesidade (IMC acima de 30 kg/m^2), cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM, resistência insulínica, ou gravidez/lactação.

Ziprasidona: Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis semanas de uso de até 160 mg/dia, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (preenchimento da escala BPRS-A) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos significativos.

Clozapina: Em função de seu mecanismo de ação diferente (mais lento do que o dos demais antipsicóticos), terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis meses de uso de 300-800 mg/dia, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações (escalas) ou apresentar, a qualquer tempo, efeitos adversos persistentes, tais como convulsões, citopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm^3, neutropenia (abaixo de 1.500/mm^3) ou plaquetopenia (abaixo de 100.000/mm^3) ou conforme avaliação médica especializada. O paciente que, por qualquer das razões acima, tiver de interromper o uso de clozapina, poderá iniciar tratamento com qualquer outro fármaco ainda não utilizado. Em caso de efeitos adversos extrapiramidais, recomenda-se a troca por quetiapina, ziprasidona, olanzapina ou risperidona, preferencialmente.

Haloperidol e clorpromazina: Terá indicação de interrupção de tratamento o paciente que, após seis semanas de uso de 300-1.000 mg/dia de clorpromazina ou 5-15 mg de haloperidol, não mostrar melhora clínica, não aderir ao tratamento e às avaliações ou apresentar distonia significativa, extrapiramidalismo ou efeitos adversos graves.

8.6 Benefícios esperados

A melhora clínica é definida por meio de entrevista que fornece informação para o preenchimento de uma escala clínica com 18 itens: oito são preenchidos com base em observação e dez com base em perguntas (questões-guias), acompanhadas de descritores de gravidade de cada sintoma. É esperada a diminuição de pelo menos 30% nos escores da escala BPRS-A (139-141).

9 Monitorização

Antes do início do tratamento com qualquer um dos fármacos, é obrigatória a avaliação dos seguintes aspectos: idade, medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal e do quadril), 3 medidas de pressão arterial e pulso em datas diferentes e dosagens de colesterol total e frações, triglicerídios e glicemia de jejum. Deve-se registrar também a história familiar ou prévia de síndrome neuroléptica maligna, distonia/discinesia, tentativa ou risco de suicídio, obesidade, HAS sistêmica, DM e outras comorbidades clínicas, podendo, em tais casos, se indicado, ser iniciado tratamento específico com monitoramento.

Para monitorização dos efeitos adversos dos antipsicóticos, devem ser repetidas as medidas antropométricas e de pressão arterial e pulso em 3, 6 e 12 meses. Os exames laboratoriais (perfil lipídico e glicemia de jejum) devem ser refeitos em 3 e 12 meses. Após o seguimento de 12 meses, a monitorização deve ser repetida anualmente (142,160,163,164). Em caso de alteração significativa, deverá ser feita uma avaliação pelo clínico com discussão de risco-benefício em conjunto com a família e o paciente.

A dosagem do nível sérico de prolactina deverá ser solicitada sempre que houver sinais e sintomas sugestivos de alterações hormonais, como diminuição da libido, alterações menstruais, impotência, ginecomastia e galactorreia.

Para cada um dos fármacos, devem ser observadas as contraindicações relativas e considerado o risco-benefício de seu uso.

Risperidona: Seu uso pode estar relacionado a síndrome neuroléptica maligna, discinesia tardia, prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma, doenças cardiovascular ou cerebrovascular, hipotensão ortostática, hipotermia ou hipertermia, reativação de câncer de mama ou outro tumor dependente de prolactina e insuficiência hepática ou renal. Esse fármaco pode relacionar-se com o agravamento da doença de Parkinson, epilepsia e tumor cerebral. Deve-se considerar a suspensão de seu uso no caso de gravidez ou situação potencial de gravidez, lactação em pacientes com até 18 anos e em caso de hiperprolactinemia.

Quetiapina: Seu uso pode estar relacionado a doença de Alzheimer, ou com história de câncer de mama ou seu histórico, doenças cardiovascular ou cerebrovascular, condições que predisponham à hipotensão (desidratação e hipovolemia), insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo, história de convulsões, catarata, doença de Parkinson com falência autonômica periférica, obesidade, cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM ou resistência insulínica (síndrome metabólica). Se indicado, deve-se exigir o consentimento, por escrito, do médico assistente, dando ciência da avaliação do risco-benefício no paciente. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade do uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento.

Ziprasidona: Seu uso deve ser realizado com cuidado em pacientes com história de cardiopatia, especialmente arritmias, HAS, doença de Parkinson (apesar de apresentar baixa incidência de efeitos extrapiramidais, esse fármaco pode antagonizar os efeitos de levodopa e de agonistas dopaminérgicos), com condições que indiquem a presença de alterações cardíacas de *torsade de pointes*, como tonturas, palpitações e síncope. Deve-se também atentar para pacientes com história de uso de drogas de abuso e dependência química, com hipotensão postural, para os que fazem uso concomitante de fármacos de alto potencial de indução de desequilíbrio hidroeletrolítico, para os com história de epilepsia, de traumatismo craniano, de lesões cerebrais, de alcoolismo ou em uso concomitante de fármacos que reduzam o limiar convulsivante. Mulheres em idade fértil devem ser esclarecidas quanto à necessidade do uso regular de métodos contraceptivos e, em caso de dúvida, sugere-se teste de gravidez antes do início do tratamento. Também não se recomenda o uso de ziprasidona durante a lactação.

Olanzapina: Seu uso deve ser realizado com cuidado especial em pacientes com tumor ou história de tumor cerebral ou de mama, epilepsia ou condições que baixem o limiar convulsivante; em pacientes com glaucoma, íleo paralítico ou história de íleo paralítico, hiperplasia prostática significativa, doença cardíaca ou cerebrovascular ou condições que predispõem à hipotensão, em pessoas em risco de pneumonia de aspiração, risco de suicídio; em pacientes com história de síndrome neuroléptica maligna, gravidez ou situação potencial de gravidez ou lactação, com até 18 anos, obesidade, cintura com mais de 94 cm, HAS, dislipidemia, DM ou resistência insulínica (síndrome metabólica). Se indicado, deve-se exigir consentimento prévio, por escrito, do médico assistente, dando ciência da avaliação do risco-benefício no paciente.

Clozapina: Deve-se monitorizar a possibilidade de epilepsia em pacientes com histórico de convulsões ou retardo mental, devendo, nesses casos, ser incluído, obrigatoriamente, parecer de um neurologista (o parecer favorável permite a entrada ou a manutenção do paciente no Protocolo). Recomenda-se a realização de hemograma completo a intervalos semanais e a cada aumento de dose nas primeiras dezoito semanas de tratamento e, após, a intervalos mensais ao longo de todo o tempo de tratamento. Na ocorrência de citopenia por leucopenia (leucócitos totais abaixo de 3.000/mm^3 ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm^3) ou por plaquetopenia (plaquetas abaixo de 100.000 /mm^3) em pacientes com citopenia, o fármaco deverá ser suspenso, e a retomada deverá ser previamente avaliada por hematologista. Em caso de risco grave de suicídio, o fármaco somente poderá ser dispensado para o responsável legal, com registro claro de alerta para a dose letal (2,5 g). Em caso de lactação ou em situações em que a gravidez não possa ser adequadamente prevenida, o tratamento deve ser evitado, sendo recomendadas a avaliação do risco-benefício e a suspensão da lactação, se necessário.

Haloperidol: Seu uso pode provocar alergia, depressão grave do SNC, coma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de Sjögren e convulsões. Pacientes com diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina, bexiga neurogênica, hipertrofia de próstata, gravidez, amamentação e doença de Parkinson, devem ser monitorizados.

Clorpromazina: Seu uso pode estar associado a depressão grave do sistema nervoso central (SNC), estados comatosos, doença cardiovascular grave, angina de peito, glaucoma de ângulo fechado, doença de Parkinson, úlcera péptica, retenção urinária, síndrome de Rey e síndrome neuroléptica maligna. Deve-se tomar cuidado especial em pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponha a hipotensão ortostática, com diagnóstico prévio de câncer de mama ou tumor dependente de prolactina, com insuficiência hepática, com história de convulsão ou epilepsia, história de tumor cerebral, hiperprolactinemia e com antecedentes de discrasias sanguíneas.

10 Acompanhamento pós-tratamento

O tratamento do transtorno esquizoafetivo não tem tempo pré-determinado, devendo ser continuamente reavaliado pelo menos a cada seis meses, ocasião em que o médico avaliará

a efetividade, a necessidade e a segurança do tratamento. As indicações de tempo de tratamento se baseiam em estudos incluindo pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo e fornecem evidências conflitantes. Uma meta-análise que avaliou 10 estudos, com 1.042 pacientes estáveis com esquizofrenia, evidenciou que o grupo que permaneceu em uso de clorpromazina, em curto, médio e longo prazos, teve menos chance de ter uma recidiva quando comparado com o grupo que suspendeu o fármaco (165). Com base nessa meta-análise, passou-se a recomendar o uso contínuo de clorpromazina para pacientes estáveis. Esse achado foi contrário aos de estudos anteriores, que haviam mostrado que cerca de 1 em 4 pacientes (25%) que tiveram somente um episódio psicótico com preenchimento dos critérios para esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo não sofreram novo episódio depois do tratamento da crise. Outra meta-análise que avaliou o uso em geral de antipsicóticos em tratamentos de manutenção de duração de 1 ano para pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo comparado com placebo mostrou evidência de benefícios de manutenção por 1 ano para diferentes desfechos (166,167).

11 Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

O atendimento dos pacientes deve seguir critérios, normas e diretrizes estabelecidas pelo Ministério da Saúde para a Rede de Atenção à Saúde Mental.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso do medicamento. Devem também ser observadas as condições de boa adesão e possibilidade de acompanhamento continuado do paciente e de seu familiar (ou responsável legal).

Deve-se verificar na relação nacional de medicamentos essenciais (rename) vigente em qual componente da assistência farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

12 Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

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

13 Referências Bibliográficas

1. The International Psychopharmacology Algorithm Project [acesso em 15 jun 2014]. Disponível em: www.ipap.org
2. Stroup S, Marder S. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment [Internet]. UptoDate; 2014 [acesso em 15 jun 2014]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-acute-and-maintenance-phase-treatment
3. Fischer BA, Buchanan RW. Schizophrenia: Clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. [Internet]. Uptodate; 2014 [acesso em 15 jun 2014]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis
4. Organização Mundial de Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
5. Organização Mundial da Saúde. Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Critérios diagnósticos para pesquisa. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998.
6. Elkis H. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(Supl.1):23-6.
7. American Psychiatric Association. Diretrizes do tratamento da esquizofrenia. Formulação e implementação de um plano terapêutico. Porto Alegre: Artes Médica; 2000.
8. Silva RC. Esquizofrenia: uma revisão. Psicol USP. 2006;17(4):263-85.
9. Mari JJ, Leitão RJ. A epidemiologia da esquizofrenia. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(Supl. 1):15-7.
10. Almeida Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes JG, Andreoli SB, et al. Estudo multicêntrico de morbidade mental psiquiátrica em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). Rev ABP/APAL. 1992;14(3):93-104.
11. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2002;37(7):316-25.
12. World Health Organization, editor. World Health Report 2001, Mental Health: New Understanding, New Hope. Genebra: World Health Organization; 2001.
13. Candiago RH, Belmonte de Abreu P. [Use of Datasus to evaluate psychiatric inpatient care patterns in Southern Brazil]. Rev Saude Publica. 2007;41(5):821-9.

14. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry. 2009;166(2):152-63.
15. Painuly N, Chakrabarti S. Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in schizophrenia: the Indian evidence. A review and a meta-analysis. J ECT. 2006;22(1):59-66.
16. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD000076.
17. Rabheru K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? J ECT. 2012;28(1):39-47.
18. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2007;68(3):416-21.
19. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2010;71(4):411-8.
20. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. J Clin Psychiatry. 2010;71(7):873-84.
21. Blumberger DM, Fitzgerald PB, Mulsant BH, Daskalakis ZJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation for refractory symptoms in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry. 2010;23(2):85-90.
22. Chisholm D, Gureje O, Saldivia S, Villalón Calderón M, Wickremasinghe R, Mendis N, et al. Schizophrenia treatment in the developing world: an interregional and multinational cost-effectiveness analysis. Bull World Health Organ. 2008;86(7):542-51.
23. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD004028.
24. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD004028.
25. Leucht S, McGrath J, White P, Kissling W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? J Clin Psychiatry. 2002;63(3):218-24.
26. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;5:CD001258.
27. Leucht S, Kissling W, McGrath J. Lithium for schizophrenia revisited: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):177-86.
28. Chua WL, de Izquierdo SA, Kulkarni J, Mortimer A. Estrogen for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD004719.
29. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants for the negative symptoms of schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD005581.
30. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. Schizophr Res. 2005;80(1):85-97.
31. Dold M, Li C, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepine augmentation of antipsychotic drugs in schizophrenia: a meta-analysis and Cochrane review of randomized controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(9):1023-33.
32. Dold M, Li C, Tardy M, Khorsand V, Gillies D, Leucht S. Benzodiazepines for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD006391.
33. Ribeiz SR, Bassitt DP, Arrais JA, Avila R, Steffens DC, Bottino CM. Cholinesterase inhibitors as adjunctive therapy in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a review and meta-analysis of the literature. CNS Drugs. 2010;24(4):303-17.
34. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;1:CD007967.
35. Carroll BT, Goforth HW, Thomas C, Ahuja N, McDaniel WW, Kraus MF, et al. Review of adjunctive glutamate antagonist therapy in the treatment of catatonic syndromes. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007;19(4):406-12.
36. Punnoose S, Belgamwar MR. Nicotine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD004838.
37. Elias A, Kumar A. Testosterone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD006197.

38. Fusar-Poli P, Berger G. Eicosapentaenoic acid interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol. 2012;32(2):179-85.
39. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2012;73(4):414-9.
40. Nitta M, Kishimoto T, Muller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. Schizophr Bull. 2013;39(6):1230-41. Epub 2013 May 29.
41. Matsuda Y, Kishi T, Iwata N. Efficacy and safety of NMDA receptor antagonists augmentation therapy for schizophrenia: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. J Psychiatr Res. 2013;47(12):2018-20.
42. Kishi T, Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Psychiatr Res. 2013;47(9):1143-9.
43. Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Moriwaki M, Iwata N. Efficacy and safety of noradrenalin reuptake inhibitor augmentation therapy for schizophrenia: a meta-analysis of double-blind randomized placebo-controlled trials. J Psychiatr Res. 2013;47(11):1557-63.
44. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(2):343-54.
45. Hirota T, Kishi T. Adenosine hypothesis in schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial of adjuvant purinergic modulators. Schizophr Res. 2013;149(1-3):88-95.
46. Kishi T, Meltzer HY, Iwata N. Augmentation of antipsychotic drug action by azapirone 5-HT1A receptor partial agonists: a meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol. 2013;16(6):1259-66.
47. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA. Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD001257.
48. Bakermans-Kranenburg MJ, van I Jzendoorn MH. Sniffing around oxytocin: review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. Transl Psychiatry. 2013;3:e258.
49. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Schmidt F, Lewis R, et al. Sertindole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD006752.
50. Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD006628.
51. Bagnall A, Fenton M, Kleijnen J, Lewis R. Molindone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD002083.
52. Abhijnhan A, Adams CE, David A, Ozbilen M. Depot fluspirilene for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD001718.
53. Leucht S, Hartung B. Perazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD002832.
54. DeSilva P, Fenton M, Rathbone J. Zotepine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD001948.
55. Lewis R, Bagnall AM, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD001715.
56. Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, et al. Zotepine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD006628.
57. Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD003443.
58. David A, Quraishi S, Rathbone J. Depot perphenazine decanote and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database of Syst Rev. 2005;(3):CD001717.
59. Mahapatra J, Quraishi SN, David A, Sampson S, Adams CE. Flupenthixol decanoate (depot) for schizophrenia or other similar psychotic disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2014;6:CD001470.
60. Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, et al. Loxapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD001943.
61. Leucht S, Hartung B. Benperidol for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD003083.
62. Klemp M, Tvete IF, Skomedal T, Gaasemyr J, Natvig B, Aursnes I. A review and Bayesian meta-analysis of clinical efficacy and adverse effects of 4 atypical neuroleptic drugs compared with haloperidol and placebo. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(6):698-704.
63. Purgato M, Adams CE. Bromperidol decanoate (depot) for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD001719.
64. Leucht S, Helfer B, Hartung B. Perazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD002832.
65. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ. 2000;321(7273):1371-6.

66. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003;361(9369):1581-9.
67. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry. 2003;60(6):553-64.
68. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry. 2003;160(7):1209-22.
69. Davis JM, Chen N. Dose response and dose equivalence of antipsychotics. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(2):192-208.
70. Davis JM, Chen N. Old versus new: weighing the evidence between the first- and second-generation antipsychotics. Eur Psychiatry. 2005;20(1):7-14.
71. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). Arch Gen Psychiatry. 2006;63(10):1079-87.
72. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet. 2008;371(9618):1085-97.
73. Rabinowitz J, Levine SZ, Barkai O, Davidov O. Dropout rates in randomized clinical trials of antipsychotics: a meta-analysis comparing first- and second-generation drugs and an examination of the role of trial design features. Schizophr Bull. 2009;35(4):775-88.
74. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009;373(9657):31-41.
75. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2005;8(3):457-72.
76. Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD005580.
77. Rummel C, Hamann J, Kissling W, Leucht S. New generation antipsychotics for first episode schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD004410.
78. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013;382(9896):951-62.
79. Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, Saklad SR, Cummings MA, Meyer JM, et al. “Meta-guidelines” for the management of patients with schizophrenia. CNS Spectr. 2013;18(3):150-62.
80. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;157(7):498-511.
81. Soares-Weiser K, Bechard-Evans L, Lawson AH, Davis J, Ascher-Svanum H. Time to all-cause treatment discontinuation of olanzapine compared to other antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23(2):118-25.
82. Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leucht S, Kane JM, Correll CU. Relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. Mol Psychiatry. 2013;18(1):53-66.
83. AlAqeel B, Rej S, Annable L, Margolese HC. Do second-generation antipsychotics increase remission in schizophrenia? A metanalysis. 14th International Congress on Schizophrenia Research; 2013. Disponível em: http://www.schizophreniacongress.org/wp-content/uploads/programBookGreen_ICOSR2013.pdf
84. Sarkar S, Grover S. Antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Indian J Pharmacol. 2013;45(5):439-46.
85. Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:CD004162.
86. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Bull 2009;35(2):443-57.
87. Sivaraman P, Rattehalli RD, Jayaram MB. Levomepromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD007779.

88. Mothi M, Sampson S. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD001949.
89. Fenton M, Rathbone J, Reilly J, Sultana A. Thioridazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD001944.
90. Koch K, Mansi K, Haynes E, Adams CE, Sampson S, Furtado VA. Trifluoperazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD010226.
91. Marques LO, Lima MS, Soares BG. Trifluoperazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD003545.
92. Adams CE, Awad GA, Rathbone J, Thornley B, Soares-Weiser K. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD000284.
93. David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1):CD000307.
94. Schulz SC, Thomson R, Brecher M. The efficacy of quetiapine vs haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy. Schizophr Res. 2003;62(1-2):1-12.
95. Adams CE, Bergman H, Irving CB, Lawrie S. Haloperidol versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD003082.
96. Leucht C, Kitzmantel M, Chua L, Kane J, Leucht S. Haloperidol versus chlorpromazine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD004278.
97. Quraishi S, David A. Depot haloperidol decanoate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001361.
98. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006569.
99. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD004578.
100. Kumar A, Strech D. Zuclopenthixol dihydrochloride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD005474.
101. Gibson RC, Fenton M, Coutinho ES, Campbell C. Zuclopenthixol acetate for acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(3):CD000525.
102. Coutinho E, Fenton M, Quraishi S. Zuclopenthixol decanoate for schizophrenia and other serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001164.
103. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, Dardennes R, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):CD001359.
104. Jayaram MB, Hosalli P. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2005;2:Cd005237.
105. Jayaram MB, Hosalli P, Stroup S. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD005237.
106. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(3):CD006654.
107. Dinesh M, David A, Quraishi SN. Depot pipotiazine palmitate and undecylenate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4):CD001720.
108. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, et al. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD006624.
109. Srisurapanont M, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD000967.
110. Asmal L, Flegar SJ, Wang J, Rummel-Kluge C, Komossa K, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD006625.
111. Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapine versus typical antipsychotic medications for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2013;5:CD007815.
112. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD008296.
113. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schwarz S, Bhoopathi PS, Kissling W, et al. Ziprasidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006627.
114. Bagnall A, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001945.
115. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. Schizophr Bull. 2010;36(3):448-9.
116. Rattehalli RD, Jayaram MB, Smith M. Risperidone versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD006918.
117. Hosalli P, Davis JM. Depot risperidone for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD004161.
118. Hunter RH, Joy CB, Kennedy E, Gilbody SM, Song F. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD000440.

119. Gilbody SM, Bagnall AM, Duggan L, Tuunainen A. Risperidone versus other atypical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD002306.
120. Soares BG, Lima MS. Penfluridol for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2):CD002923.
121. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD006633.
122. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001162.
123. Omori IM, Wang J. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD007811.
124. Bhattacharjee J, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus typical antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD006617.
125. Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD006569.
126. Belgamwar RB, El-Sayeh HG. Aripiprazole versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(8):CD006622.
127. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):CD000059.
128. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry. 2001;158(4):518-26.
129. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull. 2006;32(4):715-23.
130. Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000966.
131. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD006324.
132. Oh PI, Iskedjian M, Addis A, Lanctôt K, Einarson TR. Pharmacoeconomic evaluation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a cost-utility analysis. Can J Clin Pharmacol. 2001;8(4):199-206.
133. Barbui C, Signoretti A, Mulè S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? Schizophr Bull. 2009;35(2):458-68.
134. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006;256(6):350-5.
135. Zink M. Augmentation of olanzapine in treatment-resistant schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2005;30(6):409-15.
136. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2012;125(1):15-24.
137. Souza JS, Kayo M, Tassell I, Martins CB, Elkis H. Efficacy of olanzapine in comparison with clozapine for treatment-resistant schizophrenia: evidence from a systematic review and meta-analyses. CNS Spectr. 2013;18(2):82-9.
138. Premkumar TS, Pick J. Lamotrigine for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD005962.
139. Elkis H, Alves T, Eizenman I. Reliability and validity of the Brazilian version of the BPRS Anchored. Schizophr Res. 1999;36:7.
140. Romano F, Elkis H. Tradução e adaptação de um instrumento de avaliação psicopatológica das psicoses: a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica - versão Ancorada (BPRS-A). J Bras Psiquiatr. 1996;45(1):43-9.
141. Zuardi AW, Loureiro SR, Rodrigues CR, Correa AJ, Glock SS. Estudo da estrutura fatorial, fidedignidade e validade da tradução e adaptação para o português da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS) modificada. Rev ABP-APAL. 1994;16(2):63-8.
142. The International Psychopharmacology Algorithm Project [acesso em 15 mai 2010]. Disponível em: www.ipap.org
143. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, Jones B. Extrapyramidal Symptom Rating Scale. Can J Neurol Sci. 1980;7:233-9.
144. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. Br J Psychiatry. 1989;154:672-6.
145. Guy WA. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). ECDEU assessement manual for pschopharmacology. 1976:534-7.

146. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry. 2003;60(1):82-91.
147. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. Schizophr Res. 2005;73(2-3):139-45.
148. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. Br J Psychiatry. 2001;179:290-9.
149. Knapp M, Ilson S, David A. Depot antipsychotic preparations in schizophrenia: the state of the economic evidence. Int Clin Psychopharmacol. 2002;17(3):135-40.
150. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res. 2011;127(1-3):83-92.
151. Jornal Brasileiro de Medicina. DEF - Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. São Paulo: Editora de Publicações Científicas; 2009.
152. Cordioli AV. Psicofármacos: consulta rápida. 3ª ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 2004.
153. Li C, Xia J, Wang J. Risperidone dose for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD007474.
154. Kim CY, Shin YW, Joo YH, Hong JP, Lee GH, Choi SK. Risperidone dosing pattern and clinical outcome in psychosis: an analysis of 1713 cases. J Clin Psychiatry. 2005;66(7):887-93.
155. Sparshatt A, Jones S, Taylor D. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. CNS Drugs. 2008;22(1):49-68; discussion 69-72.
156. Meltzer HY, Bobo WV, Roy A, Jayathilake K, Chen Y, Ertugrul A, et al. A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2008;69(2):274-85.
157. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et al. Clozapine and “high-dose” olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. Biol Psychiatry. 2008;63(5):524-9.
158. Citrome L, Kantrowitz JT. Olanzapine dosing above the licensed range is more efficacious than lower doses: fact or fiction? Expert Rev Neurother. 2009;9(7):1045-58.
159. Liu X, De Haan S. Chlorpromazine dose for people with schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD007778.
160. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):267-72.
161. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. Schizophr Res. 2004;71(2-3):195-212.
162. Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD006629.
163. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2008;192(6):406-11.
164. Cavazzoni P, Mukhopadhyay N, Carlson C, Breier A, Buse J. Retrospective analysis of risk factors in patients with treatment-emergent diabetes during clinical trials of antipsychotic medications. Br J Psychiatry Suppl. 2004;47:S94-101.
165. Almerie MQ, Alkhateeb H, Essali A, Matar HE, Rezk E. Cessation of medication for people with schizophrenia already stable on chlorpromazine. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD006329.
166. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379(9831):2063-71.
167. Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Davis JM. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;5:CD008016.

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Risperidona, Quetiapina, Ziprasidona, Olanzapina, Clozapina

Eu,_____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina**, indicadas para o tratamento de **transtorno esquizoafetivo**.

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

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

- redução dos sintomas e da frequência das crises e
- redução das internações hospitalares.

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

- **clozapina:** medicamento classificado na gestação como categoria B (pesquisas em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê é muito improvável);
- **risperidona, quetiapina, ziprasidona e olanzapina:** medicamentos classificados na gestação como categoria C (pesquisas em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);
- **clozapina:** contraindicada nos casos de leucopenia (contagem de células brancas do sangue abaixo de 3.500 células/mm^3). São necessários controles periódicos com hemograma (semanal nas primeiras dezoito semanas e mensal após);
- **efeitos adversos mais comuns da risperidona:** agitação, nervosismo, alterações de visão, disfunção sexual, tonturas, alterações na menstruação, tremores, movimentos involuntários, insônia, distúrbios urinários, agressividade, diminuição da concentração e da memória, vermelhidão e coceira na pele, fraqueza, cansaço, prisão de ventre, tosse, boca seca, diarreia, sonolência, dor de cabeça, má digestão, náusea, ganho de peso;
- **efeitos adversos mais comuns da quetiapina:** prisão-de-ventre, vertigens, sonolência, boca seca, indigestão, aumento de peso, tontura ao levantar;
- **efeitos adversos mais comuns da ziprasidona:** sonolência, insônia, tonturas, pressão baixa, tremores, alterações cardíacas, fraqueza, dor de cabeça, prisão de ventre, boca seca, aumento da salivação, náusea, vômitos, nervosismo, agitação;
- **efeitos adversos mais comuns da olanzapina:** dor de cabeça, sonolência, insônia, agitação, nervosismo, ansiedade, boca seca, tonturas ao levantar, taquicardia, inchaço, amnésia, febre, vermelhidão na pele, inquietação, prisão de ventre, dor abdominal, ganho de peso, aumento do apetite, rigidez na nuca, dores no corpo;
- **efeitos adversos mais comuns da clozapina:** aumento da frequência cardíaca, palpitações, tonturas, prisão de ventre, febre, dor de cabeça, cansaço, sonolência, produção aumentada ou diminuída de saliva, aumento de suor, náuseas, vômitos, enjoo, visão turva, aumento de peso, alteração das células do sangue (agranulocitose, eosinofilia, granulocitopenia, leucopenia, trombocitopenia);
- medicamentos contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos componentes da fórmula.

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

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) risperidona
( ) quetiapina
( ) ziprasidona
( ) olanzapina
( ) clozapina

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

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

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

ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA - BPRS ANCORADA COM SUGESTÃO DE PERGUNTAS
VERSÃO ANCORADA - BPRS-A (WOERNER, 1998, TRAD. ROMANO E ELKIS, 1996) MAIS

ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA

Paciente:	Número:	Data:
Entrevistador:		Fase:
Instruções: A Escala é composta de 18 itens a serem avaliados. Os itens assinalados com OBSERVAÇÃO (3, 4, 7, 13, 14, 16, 17, 18) devem ser avaliados tomando por base OBSERVAÇÕES feitas durante a entrevista. Os itens assinalados com RELATO DO PACIENTE devem ser avaliados a partir de informação RELATADA (ou seja, SUBJETIVA) referente ao período escolhido (em geral 1 semana). As perguntas-guia em negrito devem ser formuladas diretamente nos itens em que se avalia o relato do paciente. Início da entrevista: Comece com estas perguntas e utilize as mesmas para completar o item 18 (Orientação): Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)?		

1	RELATO DO PACIENTE	PREOCUPAÇÃO SOMÁTICA: Grau de preocupação com a saúde física. Avaliar o grau no qual a saúde física é percebida como um problema pelo paciente, quer as queixas sejam baseadas na realidade ou não. Não pontuar o simples relato de sintomas físicos. Avaliar apenas apreensão (ou preocupação) sobre problemas físicos (reais ou imaginários).
Pergunta-guia		Como costuma ser sua saúde física (do corpo)? Como esteve sua saúde no último ano? Você está preocupado com algum problema de saúde agora? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo com seu corpo ou cabeça?
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Ocasionalmente fica levemente preocupado com o corpo, sintomas ou doenças físicas. Leve: Ocasionalmente fica preocupado com o corpo de forma moderada ou frequentemente fica levemente apreensivo. Moderado: Ocasionalmente fica muito preocupado ou moderadamente preocupado com frequência Moderadamente grave: Frequentemente fica muito preocupado. Grave: Fica muito preocupado a maior parte do tempo. Muito grave: Fica muito preocupado praticamente o tempo todo.
2	RELATO DO PACIENTE	ANSIEDADE: Preocupação, medo ou preocupação excessiva acerca do presente ou futuro. Pontuar somente a partir de relato verbal das experiências subjetivas do paciente. Não inferir ansiedade a partir de sinais físicos ou mecanismos de defesa neuróticos. Não pontuar se restrito a preocupação somática.

Pergunta-guia		9RFrHVWiSUHRFXSDGRFRPDOJXPDFRLVD9RFrWHPVHVHQWLGRWHQVRRXDQVLRVRDPDLRUSDUWHGRWHPSR4XDQGRVHVHQWHDVVLPRFrFRQVHJXHVDEHURSRUTXrHTXHIRUPDVXDVQVLHGDGHVRXSUHFXSDoHVDIHWDPRVHXGLDDGLD"[LVWHDOJRTXHDMXGDDPHOKRUDUHVVDVHQVDomR"
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Ocasionalmente se sente levemente ansioso. Leve: Ocasionalmente se sente moderadamente ansioso ou frequentemente se sente levemente ansioso. Moderado: Ocasionalmente se sente muito ansioso ou frequentemente se sente moderadamente ansioso. Moderadamente grave: Frequentemente se sente muito ansioso Grave: Sente-se muito ansioso a maior parte do tempo.
3	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	5(755$0(172$7,92HFLrQFLDQRUHODFLRQDPHQWRFRP RHQWUHYLVWDGRUHQDVLWXDomRGDHQWUHYLVWD0DQLIHVWDoHVHVLGHQW GHFLrQFLDLQFOXHPIDOWDGHFRQWDWRYLVXDOWURFDGHROKDUHVRSDFLHQ se aproxima do entrevistador; apresenta uma falta de envolvimento e compromisso com a entrevista. Diferenciar de AFETO EMBOTADO, no qual VmRSRQWXDGRVGHFLrQFLDVQDHSUHVVmRIDFLDOJHVWXDOLGDGHHWRPGHY 3RQWXDUDSDUWLUGHREVHUYDoHVIHLWDVGXUDQWHDHQWUHYLVWD
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Ocasionalmente deixa de encarar o entrevistador. Leve: Como acima, porém mais frequente. 0RGHUDGRHPRQVWUDGLFXOGDGHHPHQFDUDURHQWUHYLVWDGRUPDVDLQGD parece engajado na entrevista e responde apropriadamente a todas as TXHVWHV 0RGHUDGDPHQWHJUDYH2OKDQPHQWRFKmRHDVDEHQWUHYLVWDGRU mas ainda parece moderadamente engajado na entrevista. Grave: Como acima, porém mais persistente e disseminado. Muito grave: Parece estar “aéreo”, “nas nuvens” ou “viajando” (total ausência de vínculo emocional) e desproporcionalmente não envolvido ou não comprometido com a situação da entrevista. (Não pontuar se explicado pela desorientação.
4	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORGANIZAÇÃO CONCEITUAL: Grau de incompreensibilidade da fala. Incluir qualquer tipo de desordem formal de pensamento (por exemplo, DVVRFLDoHVIURXDVLQFRHUrQFLDIXJDGHLGHLDVQHRORJLVPRV12 incluir mera circunstancialidade ou fala maníaca, mesmo que acentuada. 12SRQWXDUDSDUWLUGHLPSUHVVHVVXEMHWLYDVGRSDFLHQWHSRUH[HPSOR “meus pensamentos estão voando”, “não consigo manter o pensamento”, “meus pensamentos se misturam todos”). Pontuar SOMENTE a partir de REVHUYDoHVIHLWDVGXUDQWHDHQWUHYLVWD

12	RELATO DO PACIENTE	COMPORTAMENTO ALUCINATÓRIO (ALUCINAÇÕES): Percepções (em qualquer modalidade dos sentidos) na ausência de um estímulo externo identificável. Pontuar apenas as experiências que ocorreram na última semana. NÃO pontuar "vozes na minha cabeça" ou "visões em minha mente" a menos que o paciente saiba diferenciar entre essas experiências e seus pensamentos.
Pergunta-guia		Você tem tido experiências incomuns que a maioria das pessoas não tem? Você tem escutado coisas que as outras pessoas não podem ouvir? (Você estava acordado nesse momento? O que você ouvia - barulhos, cochichos, vozes conversando com você ou conversando entre si? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?) Você tem visto coisas que a maioria das pessoas não pode ver? (Você estava acordado nesse momento? O que você via - luzes, formas, imagens? Com que frequência? Interferem no seu dia a dia?)
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Apenas se suspeita de alucinação. Leve: Alucinações definidas, porém insignificantes, infrequentes ou transitórias. Moderado: Como acima, porém mais frequentes (por exemplo, frequentemente vê a cara do diabo; duas vozes travam uma longa conversa). Moderadamente grave: Alucinações são vividas quase todo o dia ou são fontes de incômodo extremo. Grave: Como acima e exercem impacto moderado no comportamento do paciente (por exemplo, dificuldades de concentração que levam a um comprometimento no trabalho). Muito grave: Como acima, com grave impacto (por exemplo, tentativas de suicídio como resposta a ordens alucinatórias).
13	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	RETARDAMENTO MOTOR: Redução do nível de energia evidenciada por movimentos mais lentos. Pontuar apenas a partir de comportamento observado no paciente. NÃO pontuar a partir de impressões subjetivas do paciente sobre seu próprio nível de energia.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Significação clínica duvidosa. Leve: Conversa um pouco mais lentamente, movimentos levemente mais lentos. Moderado: Conversa notavelmente mais lenta, mas não arrastada. Moderadamente grave: Conversa arrastada, movimenta-se muito lentamente. Grave: É difícil manter a conversa, quase não se movimenta. Muito grave: Conversa quase impossível, não se move durante toda a entrevista.
14	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	FALTA DE COOPERAÇÃO COM A ENTREVISTA: Evidência de resistência, indelicadeza, ressentimento e falta de prontidão para cooperar com os entrevistados. Pontuar exclusivamente a partir das atitudes do paciente e das reações ao entrevistador e à situação de entrevista. NÃO pontuar a partir de relato de ressentimento e recusa à cooperação fora de situação de entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Não parece motivado. Leve: Parece evasivo em certos assuntos. Moderado: Monossilábico, fracassa em cooperar espontaneamente. Moderadamente grave: Expressa ressentimento e é indelicado durante a entrevista. Grave: Recusa-se a responder a algumas questões. Muito grave: Recusa-se a responder à maior parte das questões.

15	RELATO DO PACIENTE	ALTERAÇÃO DE CONTEÚDO DO PENSAMENTO (DELÍRIOS): Gravidade de qualquer tipo de delírio. Considerar convicção e seu efeito em ações. Pressupor convicção total se o paciente agiu baseado em suas crenças. Pontuar a partir de informação relatada, ou seja, subjetiva.
Pergunta-guia		Você tem acreditado que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra a sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum esteja acontecendo ou está para acontecer?
	0 1 2 3 4 5 6	Não relatado. Muito leve: Suspeita-se ou há probabilidade de delírio. Leve: Às vezes o paciente questiona suas crenças (delírios parciais). Moderado: Plena convicção delirante, porém delírios têm pouca ou nenhuma influência sobre o comportamento. Moderadamente grave: Plena convicção delirante, porém os delírios têm impacto apenas ocasional sobre o comportamento. Grave: Delírios têm efeito significativo (por exemplo, negligencia responsabilidades por causa de preocupações com a crença de que é Deus). Muito grave: Delírios têm impacto marcante (por exemplo, para de comer porque acredita que a comida está envenenada).
16	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	AFETO EMBOTADO: Responsividade afetiva diminuída, caracterizada por *deficits* na expressão facial, gestualidade e tom de voz. Diferenciar de RETRAIMENTO AFETIVO no qual o foco está no comprometimento interpessoal mais do que no afetivo. Considerar grau e consistência no comprometimento. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Ocasionalmente parece indiferente a assuntos que são normalmente acompanhados por demonstração de emoção. Leve: Expressão facial levemente diminuída ou voz levemente monótona ou gestualidade levemente limitada. Moderado: Como acima, porém de forma mais intensa, prolongada ou frequente. Moderadamente grave: Achatamento de afeto, incluindo pelo menos duas ou três características (falta acentuada de expressão facial, voz monótona ou gestualidade limitada). Grave: Profundo achatamento de afeto. Muito grave: Voz totalmente monótona e total falta de gestualidade expressiva durante toda a avaliação.
17	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	EXCITAÇÃO: Tom emocional aumentado, incluindo irritabilidade e expansividade (afeto hipomaníaco). Não inferir afeto de afirmações a partir de delírios de grandeza. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
	0 1 2 3 4 5 6	Não observado. Muito leve: Significação clínica duvidosa. Leve: Às vezes irritadiço ou expansivo. Moderado: Frequentemente irritadiço ou expansivo. Moderadamente grave: Constantemente irritadiço ou expansivo, às vezes enfurecido ou eufórico. Grave: Enfurecido ou eufórico durante maior parte da entrevista. Muito grave: Como acima, porém de tal modo que a entrevista precisa ser interrompida prematuramente.

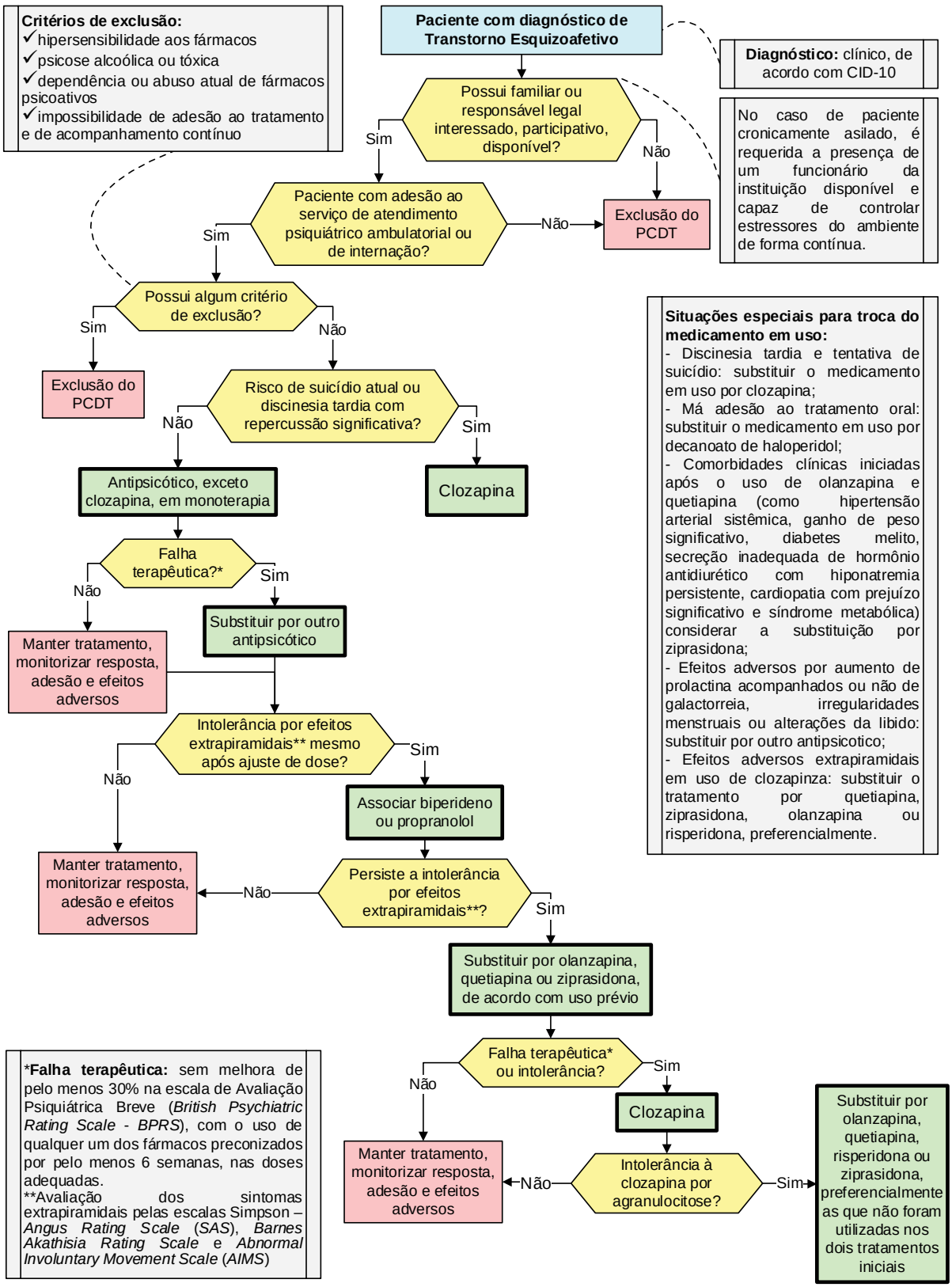
18	OBSERVAÇÃO DO PACIENTE	DESORIENTAÇÃO: Confusão ou falta de orientação adequada em relação a pessoas, lugares e tempo. Pontuar a partir de observações feitas durante a entrevista.
Pergunta-guia		Qual seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?) Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês- ano)? Você tem conseguido se concentrar? Como está sua memória? (Caso necessário, faça exame específico.) Reentrevista: Você pode me dizer que dia é hoje (semana-mês-ano)? Você pode me dizer o que tinha ontem no jantar?
	v	Não observado. Muito leve: Parece um pouco confuso. Leve: Indica 2003 quando é na verdade 2004. Moderado: Indica 1992. Moderadamente grave: Não sabe ao certo onde está. Grave: Não faz ideia de onde está. Muito grave: Não sabe quem é.

ESCALA BREVE DE AVALIAÇÃO PSIQUIÁTRICA – BPRS
FOLHA DE RESPOSTAS

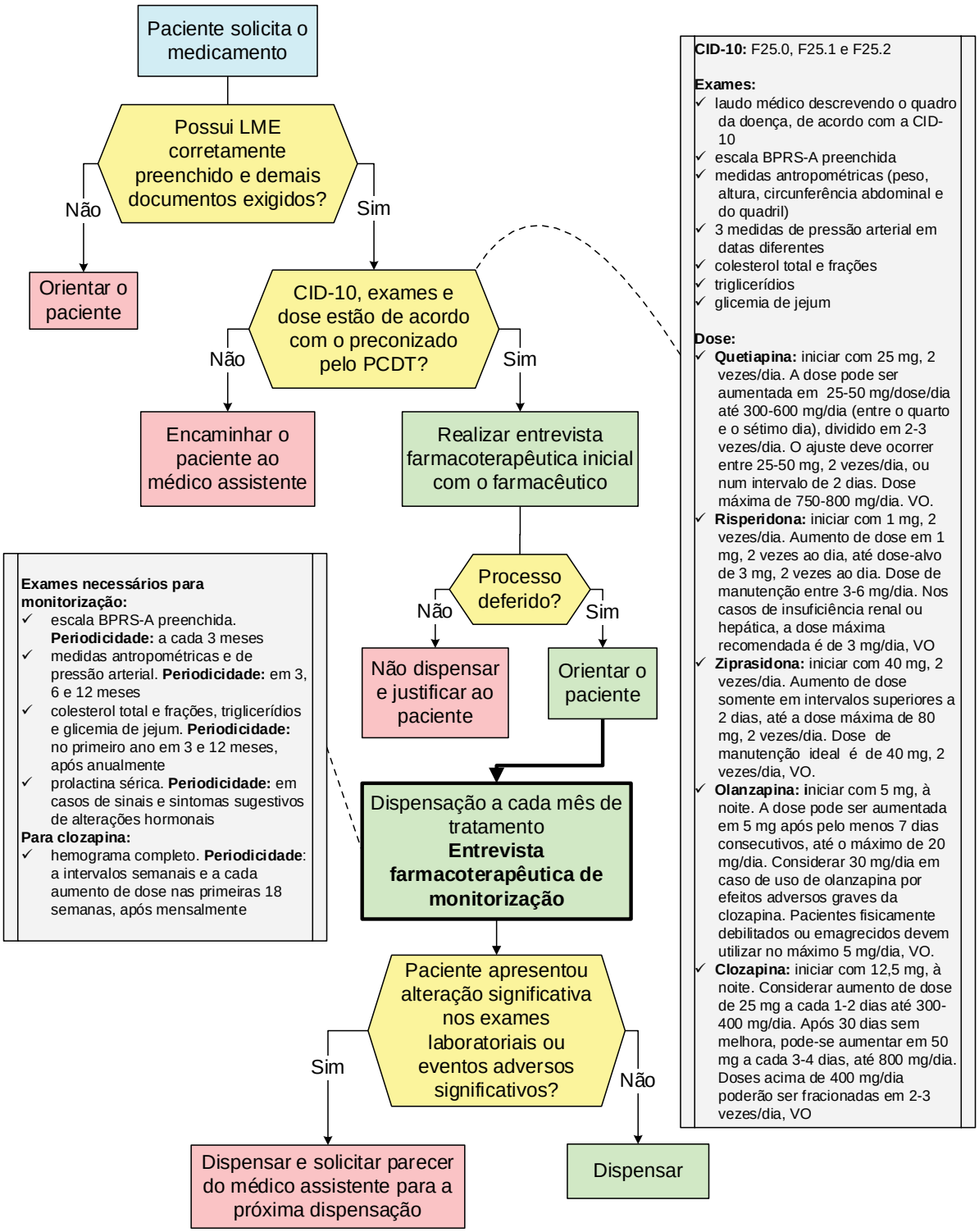
Paciente	Idade	Sexo
Escores: 0 (Não relatado), 1 (Muito leve), 2 (Leve), 3 (Moderado), 4 (Moderadamente grave), 5 (Grave), 6 (Muito grave)		

Data	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore	Escore
1. Preocupação somática														
2. Ansiedade														
3. Retraimento afetivo														
4. Desorganização conceitual														
5. Sentimentos de culpa														
6. Tensão														
7. Maneirismos e postura														
8. Ideias de grandeza														
9. Humor depressivo														
10. Hostilidade														
11. Desconfiança														
12. Comportamento alucinatório (alucinações)														
13. Retardamento psicomotor / motor														
14. Falta de cooperação com a entrevista														
15. Alteração de conteúdo do pensamento (delírios)														
16. Afeto embotado														
17. Excitação														
18. Desorientação														
Escore Total														

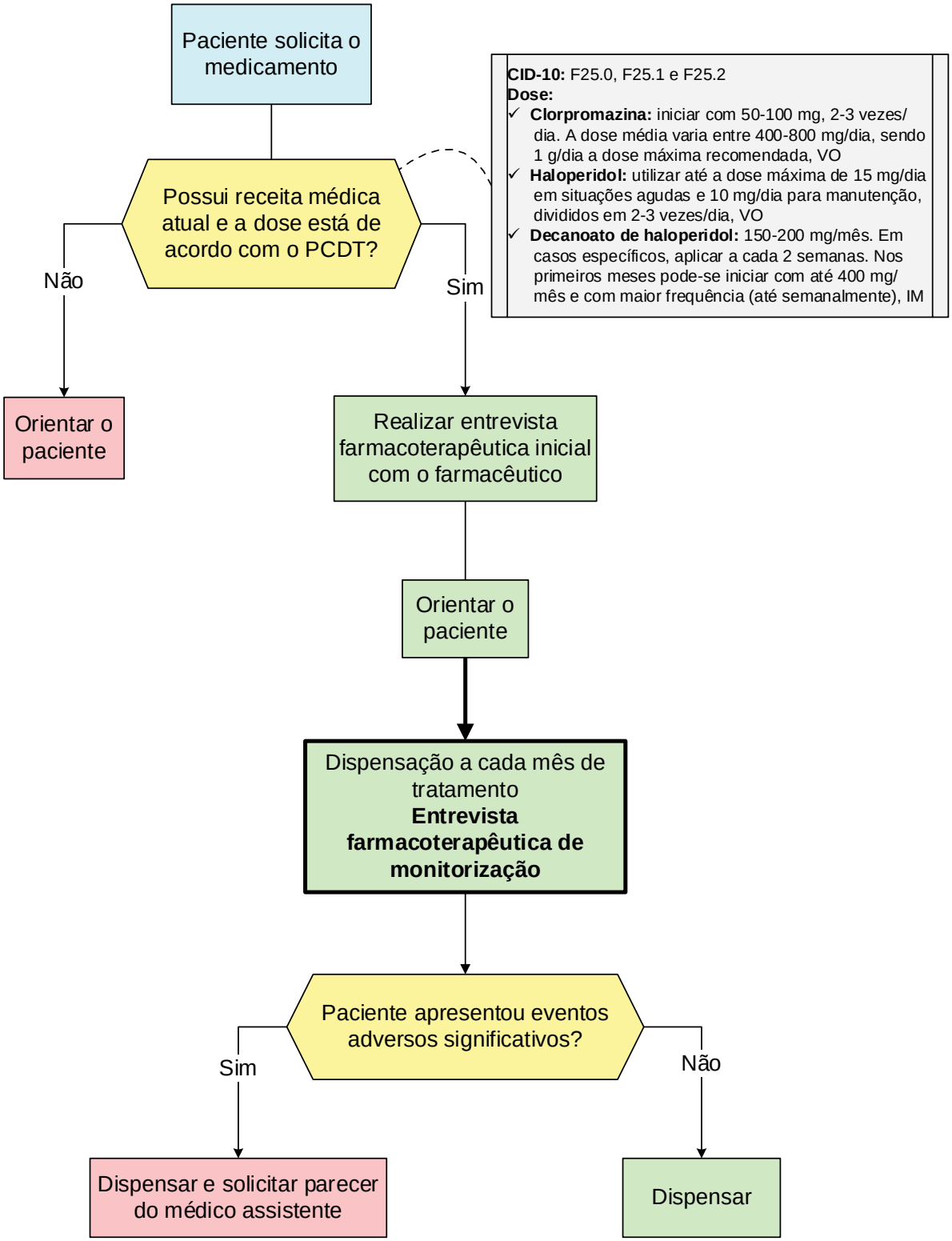
Fluxograma de Tratamento
Transtorno esquizoafetivo



Fluxograma de Dispensação de Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona e Ziprasidona
Transtorno esquizoafetivo



Fluxograma de Dispensação de Clorpromazina, Decanoato de haloperidol e Haloperidol
Transtorno esquizoafetivo



Ficha Farmacoterapêutica
Transtorno esquizoafetivo

1 Dados do paciente

Nome:_____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente:_____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Qual o tipo de transtorno esquizoafetivo?
☐ transtorno esquizoafetivo tipo maníaco
☐ transtorno esquizoafetivo tipo depressivo
☐ transtorno esquizoafetivo tipo misto

2.2 Qual a idade de diagnóstico? _____

2.3 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ não
☐ sim → Quais?_____
_____

2.4 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.5 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ não
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____

3 Monitorização do tratamento

Medidas antropométricas

	Inicial	3° mês	6° mês	12° mês
Data				
Peso				
Altura				
Circunferência abdominal				
Circunferência do quadril				

Pressão arterial

	Inicial			3° mês	6° mês	12° mês
Data						
Pressão arterial						

Exames laboratoriais

	Inicial	3° mês	12° mês
Data prevista			
Data			
Colesterol total			
HDL			
LDL			
Triglicerídeos			
Glicemia de jejum			

PARA CLOZAPINA

	Inicial	1° sem	2° sem	3° sem	4° sem	5° sem	6° sem	7° sem	8° sem	9° sem
Data prevista										
Data										
Hemoglobina										
Leucócitos										
Neutrófilos										
Linfócitos										
Plaquetas										

	10° sem	11° sem	12° sem	13° sem	14° sem	15° sem	16° sem	17° sem	18° sem
Data prevista									
Data									
Hemoglobina									
Leucócitos									
Neutrófilos									
Linfócitos									
Plaquetas									

ESCALA BPRS-A

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

3.1 Apresentou valores alterados?
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)
não → Dispensar

3.2 Houve redução de pelo menos 30% no escore da Escala BPRS-A?
sim → Dispensar
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para ajuste de dose e até interrupção do tratamento. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.3 Paciente está aderindo o tratamento pela via oral?
sim → Dispensar
não → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente para da possibilidade de troca para decanoato de haloperidol. (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.4 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.4.1

3.4.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.5 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Transtorno esquizoafetivo
☐ **Clorpromazina** ☐ **Clozapina** ☐ **Decanoato de haloperidol** ☐ **Haloperidol**
☐ **Olanzapina** ☐ **Quetiapina** ☐ **Risperidona** ☐ **Ziprasidona**

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.
Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- É uma doença de difícil diagnóstico por apresentar características de esquizofrenia e do transtorno afetivo bipolar. Seus sintomas incluem episódios de psicose, depressão e mania, que são flutuantes e podem variar de pessoa para pessoa.
- Não existe uma causa única, podendo ter várias causas como quadro psicológico, o ambiente, histórico familiar da doença, entre outros.

2 Medicamento

- Estes medicamentos melhoram os sintomas, deixando a pessoa mais “estabilizada” para manter sua vida diária.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome os comprimidos ou cápsulas sem mastigar ou abrir com ajuda de um líquido.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- **Risperidona, haloperidol, clorpromazina, clozapina, quetiapina, olanzapina:** tome o comprimido antes, durante ou após as refeições.
- **Ziprasidona:** tome a cápsula junto às refeições.
- Soluções orais de clorpromazina e haloperidol: utilizar o número de gotas indicadas pelo médico, misturando com água e cuidando para não gotejar a mais ou a menos.
- Em caso de esquecimento de uma dose tome assim que lembrar. Se faltar pouco tempo para a próxima tomada, aguarde e tome somente a quantidade do próximo horário. Não tome a dose dobrada para compensar a que foi esquecida.
- **Decanoato de haloperidol:** deve ser aplicado por via intramuscular (normalmente nas nádegas, a cada 4 semanas) por um profissional de saúde devidamente capacitado.

5 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como sonolência, sedação, tonturas, dor de cabeça, cansaço, visão turva, ganho de peso, tremores, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com seu médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

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

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Estes medicamentos devem ser utilizados sob supervisão de um familiar ou responsável legal interessado, participativo e disponível.
- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida.
- Quando estiver sentado ou deitado, procure não levantar rapidamente para evitar tonturas.
- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Em caso de gravidez, comunique ao médico imediatamente.
- **Risperidona:** se ficar muito tempo exposto ao sol e não estiver usando roupas que protegem o corpo, use protetor solar, pois a pele pode ficar mais sensível.
- **Quetiapina:** se ficar muito tempo exposto ao sol, tome bastante líquido para evitar desidratação ou conforme orientação médica.
- **Olanzapina:** durante o tratamento tome bastante água, no mínimo 2 litros por dia, ou conforme orientação médica.
- **Decanoato de haloperidol:** É necessário algum tempo (3 a 9 dias) após a primeira injeção para você sentir os efeitos completos do medicamento.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE 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.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____
_____
_____
_____
_____

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

TROMBÓLISE NO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO AGUDO

Portaria GM/MS nº 664, de 12 de abril de 2012.

1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Para a análise de eficácia dos tratamentos específicos para o Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico agudo atualmente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, portanto, disponíveis para utilização e comercialização no Brasil, foram realizadas as buscas nas bases Medline/Pubmed, Embase, Ovid Medline e Cochrane.

No Medline/Pubmed e Embase, foram utilizados os termos "*Stroke*" *AND* "*treatment*", "*alteplase*" [*Substance Name*] OR "*tenecteplase*" [*Substance Name*] *OR* "*streptokinase*" [*Substance Name*] *AND* "*stroke*" [*Mesh*], "*alteplase*" [*Substance Name*] *OR* "*tenecteplase*" [*Substance Name*] *OR* "*streptokinase*" [*Substance Name*] *AND* "*stroke*" [*Mesh*].

Na base Ovid Medline, foram utilizados os termos *alteplase OR tenecteplase OR streptokinase AND stroke AND Clinical Trial* [*Publication Type*], *alteplase OR tenecteplase OR streptokinase AND stroke AND Clinical Trial* [*Publication Type*], em estudos limitados a "*Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial*".

Na base Cochrane, a busca foi realizada através de "*Alteplase*"; "*Tenecteplase"*; "*Streptokinase*"; "*Stroke*".

Além das bases descritas, a partir das quais foram avaliadas meta-análises, ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até 28 de fevereiro de 2012, também foram consultadas publicações não indexadas.

2 INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é a segunda maior causa de morte e a principal causa de incapacidade no mundo (1,2). Com base nas informações do DATASUS, de 2005 a 2009 registraram-se no Brasil cerca de 170.000 internações por AVC/ano, com um percentual de óbitos em torno de 17%. Em 2009, o AVC representou 1,5% das 11.509.485 internações hospitalares registradas no Sistema Único de Saúde (SUS).

Os AVCs são classificados como hemorrágico ou isquêmico, sendo este último o mais frequente, representando em torno de 85% dos casos. Aterosclerose de pequenas e grandes artérias cerebrais é responsável pela maioria dos AVCs, seja hemorrágico ou isquêmico. Cerca de 20% dos AVCs são devidos a êmbolos cardiogênicos, mais comumente associados à fibrilação atrial intermitente (3). No entanto, cerca de 30% dos AVCs permanecem idiopáticos após extensa investigação etiológica (4).

Clinicamente, tanto o AVC hemorrágico quanto o isquêmico são caracterizados pelo aparecimento súbito de deficits neurológicos característicos, de acordo com a região cerebral envolvida que, por sua vez, dependerá da circulação afetada (3). A circulação mais comumente afetada (80% dos casos) é a anterior ou carotídea. Nestes casos os pacientes costumam apresentar hemiplegia contralateral - com comprometimento predominante de membros superiores -, perda sensitiva contralateral e hemianopsia homônima com desvio conjugado do olhar para o lado da lesão. Se o comprometimento for do hemisfério dominante, poderá ocorrer afasia global. Comprometimento do hemisfério não dominante pode causar confusão mental, apraxia e déficits na orientação espacial. Dependendo do grau de edema cerebral, pode haver rebaixamento do nível de consciência e coma. Outra forma muito freqüente de AVC da circulação anterior, que às vezes pode ser silenciosa, são os infartos dos ramos penetrantes das artérias do círculo de Willis, que causam diminutos

Consultores: Pedro Schestatsky, Otávio Berwanger da Silva e Jefferson Gomes Fernandes
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

infartos na região dos núcleos da base e cápsula interna, chamados de lacunares (5). A sintomatologia mais comum nestes casos é hemiparesia ou hemihipoestesia contralateral. Os AVCs da circulação posterior (ou vertebrobasilar) são menos frequentes e de pior prognóstico. Nestes casos, os sinais e sintomas mais comuns são coma, quadriplegia flácida, perda sensitiva e alterações de nervos cranianos, diplopia, vertigem, disartria ou ataxia (3,5). Cerca de 25% dos pacientes com AVC evoluem para o óbito após 1 mês; 66%, após 6 meses; e 50%, após 1 ano (6,7). O prognóstico é ainda pior naqueles com sangramento intracerebral, já que a mortalidade em 1 mês é de 50%. A maior causa de morte precoce é deterioração neurológica e contribuição de outras causas, tais como infecção secundária por aspiração e infarto agudo do miocárdio (7).

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

- I63.0 Infarto cerebral devido a trombose de artérias pré-cerebrais
- I63.1 Infarto cerebral devido a embolia de artérias pré-cerebrais
- I63.2 Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias pré-cerebrais
- I63.3 Infarto cerebral devido a trombose de artérias cerebrais
- I63.4 Infarto cerebral devido a embolia de artérias cerebrais
- I63.5 Infarto cerebral devido a oclusão ou estenose não especificadas de artérias cerebrais
- I63.6 Infarto cerebral devido a trombose venosa cerebral não piogênica
- I63.8 Outros infartos cerebrais
- I63.9 Infarto cerebral não especificado
- I65.0 Oclusão e estenose da artéria vertebral
- I65.1 Oclusão e estenose da artéria basilar
- I65.2 Oclusão e estenose da artéria carótida
- I65.3 Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais múltiplas e bilaterais
- I65.8 Oclusão e estenose de outra artéria pré-cerebral
- I65.9 Oclusão e estenose de artérias pré-cerebrais não especificadas
- I66.0 Oclusão e estenose da artéria cerebral média
- I66.1 Oclusão e estenose da artéria cerebral anterior
- I66.2 Oclusão e estenose da artéria cerebral posterior
- I66.3 Oclusão e estenose de artérias cerebelares
- I66.4 Oclusão e estenose de artérias cerebrais, múltiplas e bilaterais
- I66.8 Oclusão e estenose de outra artéria cerebral
- I66.9 Oclusão e estenose de artéria cerebral não especificada

4 DIAGNÓSTICO

4.1 HISTÓRIA

O início preciso das manifestações neurológicas e o curso desde então (quadro estável *versus* instável) devem ser minuciosamente analisados. O dado mais relevante que remete à hipótese diagnóstica de AVC é o déficit neurológico focal de instalação súbita. Dor de cabeça e crises epilépticas são sintomas mais comuns em AVCs hemorrágicos do que em AVCs isquêmicos agudos. A presença de fatores de risco para doenças vasculares deve sempre ser investigada (sendo a Hipertensão Arterial Sistêmica o fator de risco mais importante para as lesões isquêmicas e hemorrágicas) (7).

4.2 EXAME FÍSICO

Como triagem, pode-se utilizar uma Escala de avaliação pré-hospitalar (8,9), que possui boa acurácia quando qualquer um dos seguintes itens é positivo: queda facial - assimetria, quando o paciente é solicitado a mostrar os dentes ou sorrir; fraqueza nos braços, quando o paciente é solicitado a estender os braços para a frente em um ângulo de 90% com o tronco e mantê-los na posição por 10 segundos: um dos braços não se move ou não fica mantido na posição em relação ao contralateral; fala anormal, quando o paciente é solicitado a pronunciar a frase "*na casa do padeiro nem sempre tem trigo*: o paciente pronuncia palavras incompreensíveis, usa palavras incorretas ou é incapaz de pronunciar.

Em regime hospitalar, no atendimento pela equipe responsável, deve-se priorizar o uso da Escala do NIHSS *(National Institute of Health and Stroke Scale)*, que tem grande utilidade diagnóstica, prognóstica e na avaliação sequencial do paciente.

4.3 Exames de imagem

Tomografia computadorizada de crânio é o método de imagem mais utilizado, mais disponível e de menor custo para a avaliação inicial do AVC isquêmico agudo, demonstrando sinais precoces de isquemia em até 67% dos casos nas primeiras 3 horas do início dos sintomas (10,11), e em até 82% dos casos nas primeiras 6 horas do icto (12). A detecção aumenta para aproximadamente 90% após 1 semana (3,5). Além disso, tem boa capacidade para identificar sangramentos associados. A lesão isquêmica aparece como uma hipodensidade que não se impregna pelo contraste, geralmente no território suprido pela artéria cerebral média. Ressonância magnética é bem mais sensível e precisa na identificação e localização da lesão vascular, especialmente quando são utilizadas técnicas de difusão/perfusão (11), no entanto, consome um tempo de realização maior que pode ser decisivo para a indicação do tratamento com trombolítico.

A realização de uma radiografia de tórax é recomendada quando houver suspeita de doença pulmonar.

4.4 Outros exames complementares

Frente a suspeita clínica de AVC, os seguintes exames devem ser solicitados: eletrocardiografia de repouso; glicemia capilar; hemograma completo (com contagem de plaquetas); tempo de protrombina com medida do RNI (razão internacional normalizada); tempo parcial de tromboplastina ativada; níveis séricos de potássio, sódio, ureia e creatinina. O eletrocardiograma visa a identificar arritmias causadoras de AVC, enquanto os exames de sangue avaliarão o grau de coagulabilidade e situações que possam mimetizar ou agravar um AVC em curso (p. ex., hipoglicemia, infecção ou distúrbios hidroeletrolíticos).

4.5 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico clínico de AVC hemorrágico ou isquêmico depende do conhecimento do médico sobre as principais formas de instalação das patologias cerebrais. Déficit que se desenvolve durante semanas é usualmente decorrente de lesão cerebral com efeito de massa, p. ex., neoplasia ou abscesso cerebrais. Hematoma subdural deve ser distinguido de um AVC por seu curso mais prolongado e pela combinação de disfunções focais e difusas. Os ataques isquêmicos transitórios (AIT) podem ser confundidos com enxaqueca clássica ou complicada, a primeira caracterizada por escotomas cintilantes, e a segunda, por hemiparesia ou outros déficits focais. Convulsões podem ser confundidas com AITs. A maioria das convulsões produzem atividade motora ou sensitiva positivas, enquanto a maioria dos AVCs ou AITs produzem sintomas negativos. O estado pós-ictal observado após uma convulsão pode também ocorrer em algumas síndromes isquêmicas. Pequena proporção de AVCs (10%), especialmente os embólicos, é associada a convulsões concomitantes. Outras doenças que podem mimetizar um AVC são hipoglicemia, doença de Ménière ou outras vestibulopatias periféricas.

5 Critérios de inclusão

Serão incluídos neste protocolo de tratamento com alteplase intravenosa todos os pacientes com diagnóstico clínico e tomográfico de AVC isquêmico e que, além disso, apresentarem:

- Avaliação de médico neurologista que confirme AVC isquêmico;
- Quadro clínico de AVC com início há menos de 4,5 horas desde o início dos sintomas até a infusão do medicamento (13,14);
- Idade superior a 18 anos; Não há estudos clínicos para indivíduos com menos de 18 anos
- Tomografia computadorizada ou Ressonância Magnética sem sinais de hemorragia intracraniana.

NOTA: O paciente ou responsável legal devem ser esclarecidos quanto aos riscos e benefícios do tratamento trombolítico, e deve ficar registrado em prontuário a realização deste esclarecimento, assim como a concordância em utilizá-lo.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo de tratamento todos os pacientes com pelo menos uma das condições abaixo:

- Sinais e sintomas leves (com comprometimento funcional discreto) ou de resolução completa espontânea.
- Área de hipodensidade precoce à tomografia computadorizada (sugestiva de área isquêmica aguda), com acometimento maior do que um terço do território da artéria cerebral média;
- Qualquer cirurgia intracraniana, trauma craniano ou histórico de AVC nos 3 meses anteriores ao tratamento trombolítico;
- Conhecido aneurisma, malformações arteriovenosas ou tumores intracranianos;
- Cirurgia de grande porte nos últimos 14 dias;
- Punção lombar nos últimos 7 dias;
- Infarto agudo do miocárdio nos últimos 3 meses;
- Histórico de hemorragia intracraniana;
- Pressão arterial sistólica após tratamento anti-hipertensivo > 185 mmHg;
- Pressão arterial diastólica após tratamento anti-hipertensivo > 110 mmHg;
- Suspeita de hemorragia subaracnóide;
- Hemorragia gastrointestinal ou genitourinária nos últimos 21 dias;
- Punção arterial, em sitio não compressível, nos últimos 7 dias;
- Glicemia < 50 mg/dl ou > 400 mg/dl;
- Contagem de plaquetas < 100.000/mm^3;
- Defeito na coagulação (RNI maior que 1,7);
- Uso de heparina nas últimas 48 horas com TTPA acima do valor de referência local;
- Sintomas que apresentaram melhora espontânea antes do tratamento;
- Sintomas neurológicos pouco importantes e isolados (por exemplo, hemi-hipoestesia pura);
- Evidência de sangramento ativo em sítio não passível de compressão mecânica ou de fratura ao exame físico;
- Convulsões no início do AVC (contra indicação relativa - para diagnóstico diferencial com paralisia pós-convulsão).

Determinados fatores interferem no risco/benefício da terapia trombolítica, não sendo, contudo, contra-indicação absoluta de seu uso: NIHSS > 22, idade > 80 anos e a combinação de AVC prévio e diabete mélito.

7 TRATAMENTO

7.1 RECURSOS HUMANOS E INFRAESTRUTURA NECESSÁRIOS

O paciente com suspeita de AVC agudo deve ser encaminhado a um hospital que possua recursos apropriados para atendimento adequado de AVC, habilitado como Centro de Atendimento de Urgência ao Acidente Vascular Cerebral. Os seguintes recursos devem estar disponíveis para que se considere um centro apto ao recebimento destes pacientes e à infusão de trombolítico:

- Equipe organizada, definida e capacitada, coordenada por neurologista clínico, disponível durante 24 horas, e que tenha recebido treinamento adequado;
- Capacidade para monitorização contínua cardiovascular e respiratória;
- Unidade de terapia intensiva;
- Laboratório de patologia clínica em funcionamento durante 24 horas;
- Aparelho de tomografia computadorizada disponível durante 24 horas;
- Disponibilidade neurocirúrgica durante 24 horas;
- Serviço de hemoterapia ou agência transfusional durante 24 horas, incluindo a disponibilidade de crioprecipitado.

7.2 USO DE TROMBOLÍTICOS NO AVC

7.2.1 Tenecteplase

Após revisão bibliográfica, não foi encontrado ensaio clínico randomizado e controlado avaliando o papel

da tenecteplase no tratamento agudo do AVC, mas apenas uma série de casos com 15 pacientes (15). Esse estudo sugere benefício da tenecteplase na magnitude da recanalização e nos escores de incapacidade 24 horas após o tratamento, recomendando a realização de pesquisas mais conclusivas sobre o real papel deste medicamento no tratamento agudo do AVC. Assim, em razão da ausência de evidência robusta de benefício e segurança da tenecteplase no AVC, seu uso não é recomendado.

7.2.2 Alteplase

A alteplase é um dos tratamentos mais efetivos para os pacientes com AVC isquêmico agudo, sendo necessário tratar 7 pacientes para prevenir 1 paciente com dependência e tratar 18 pacientes para evitar 1 morte por causa global (16,17). Entretanto, estes números são relativos ao tratamento dentro das primeiras 3 horas após o início dos sintomas. Por causa desta curta janela terapêutica, o número de pacientes que recebe tratamento é pequeno; prevenção de incapacidade é visto somente em 6 a cada 1.000 pacientes com AVC (18). De fato, este fármaco é geralmente utilizado em apenas 5% dos casos, em função do atraso de reconhecimento e transporte do paciente (19,20). Alteplase, embora efetiva, não reduz a mortalidade de forma direta; no entanto, atua eficazmente na funcionalidade dos pacientes pela redução de seqüelas (17,19).

O principal estudo que avaliou o papel dos trombolíticos no AVC foi organizado pelo grupo americano *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group* (NINDS) e publicado em 1995 (16). Foram randomizados 624 pacientes para o tratamento com alteplase ou placebo dentro das 3 horas do início dos sintomas do AVC. O estudo foi dividido em 2 partes. Na primeira, que inclui 291 pacientes, o desfecho principal foi melhora de pelo menos 4 pontos na Escala NIHSS 24 horas após o início do quadro clínico. Não houve diferença estatística neste desfecho. Na segunda, 333 pacientes foram randomizados da mesma forma, sendo o desfecho principal a avaliação por 4 escalas de incapacidade após 3 meses (*NIHSS, Barthel Index, Rankin Scale, Glasgow Outcome Scale*). Os pacientes da fase 1 também foram avaliados aos 3 meses, e os dados considerados de forma isolada e combinada. Houve, na avaliação global das 4 escalas, uma diferença absoluta de 12% na chance de estar com mínimo ou nenhum comprometimento neurológico 3 meses após o AVC, favorecendo o grupo tratado com trombolítico (NNT de 8). Não houve diferença na mortalidade entre os grupos tratados, sendo que o maior risco associado ao tratamento foi hemorragia intracerebral sintomática, ocorrendo em 6,4% dos pacientes no grupo ativo e em 0,6% no grupo placebo, com uma mortalidade de até 61%. Um dos problemas do estudo foi a não comparação com ácido acetilsalicílico, terapia de maior simplicidade e que posteriormente mostrou benefício quando utilizada na fase aguda do AVC (21,22). Outro ponto levantado pelas cartas que sucederam a publicação foi a maior presença de co-intervenção com ácido acetilsalicílico e de infartos lacunares no grupo tratado com trombolítico (23,24), fatores estes potencialmente contribuidores para um melhor desfecho no grupo da alteplase. Além disso, o estudo possui diversos critérios de inclusão e exclusão, limitando a capacidade de generalização dos resultados.

Outras pesquisas foram realizadas posteriormente, avaliando principalmente a possibilidade de aumento da janela terapêutica para além das 3 horas. O ECASS foi publicado logo antes da publicação do NINDS (25). Ao todo, 620 pacientes com diagnóstico de AVC de moderado a grave (definido como moderada a grave a ocorrência de hemiparesia, distúrbio sensorial, disartria, afasia ou hemianopsia) com até 6 horas do início do quadro clínico foram randomizados para receber alteplase na dose de 1,1 mg/kg ou placebo. O desfecho principal foi a melhora funcional avaliada pelas Escalas de Barthel e de Rankin Modificada em 90 dias. Os desfechos secundários foram a análise composta das Escalas de Barthel e de Rankin Modificada e pela Escala Escandinava de AVC em 90 dias e a mortalidade em 30 dias. Não houve diferença significativa na análise dos desfechos primários e secundários. Contudo, na mortalidade em 90 dias, houve piora significativa no grupo tratado com alteplase (22,4% *versus* 15,8% no grupo placebo). A principal explicação para o achado foi o número de violações de protocolo, sendo que 17% dos incluídos apresentavam critérios de exclusão, principalmente lesões isquêmicas extensas no território da artéria cerebral média detectada na tomografia computadorizada de crânio (26).

Para resolver a controvérsia com respeito à janela de tratamento, foi realizado o estudo ECASS II, que incluiu 800 pacientes com sintomas com menos de 6 horas para receberem 0,9 mg/kg de

alteplase ou placebo (26). Mesmo com o treinamento dos centros envolvidos no estudo, 9% dos pacientes incluídos apresentavam critérios de exclusão. O desfecho principal foi a proporção de pacientes com escores de 0 ou 1 na Escala Modificada de Rankin. Oitenta por cento dos incluídos tiveram início dos sintomas entre 3 e 6 horas após a infusão. Não houve diferença significativa entre os grupos, sendo o desfecho principal observado em 40,3% dos pacientes do grupo alteplase e em 36,6% do grupo placebo. A incidência de hemorragia cerebral intraparenquimatosa foi maior no grupo alteplase do que no grupo placebo (11,8% *versus* 3,1%), não tendo havido, contudo, diferença entre grupos na mortalidade em 30 ou 90 dias. Outro estudo que avaliou o uso de alteplase em pacientes com sintomas mais de 3 horas de evolução foi o ATLANTIS (*Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke*) (27). Nele foram randomizados 613 pacientes para receberem 0,9 mg/kg de alteplase ou placebo, sendo que 547 dos incluídos foram tratados entre 3 a 5 horas após o início dos sintomas. O desfecho principal foi escore 0 ou 1 na escala NIHSS, obtido em 32% dos pacientes do grupo placebo e em 34% do grupo ativo (P = 0,65). Houve maior número de hemorragias intracerebrais sintomáticas no grupo alteplase do que no grupo placebo (7% *versus* 1,1%), tendo havido tendência de aumento na mortalidade no grupo alteplase ao final de 90 dias (11% *versus* 6,9% no grupo placebo, P = 0,09). Desta forma, o estudo foi precocemente interrompido pelo comitê de segurança devido à baixa probabilidade de resultados positivos e pelos riscos impostos pelo tratamento.

Uma revisão sistemática e meta-análise da biblioteca Cochrane sobre os estudos acima (28) mostrou, apesar da elevada heterogeneidade dos achados (19), uma razão de chances (RC) de 0,58, com intervalo de confiança (IC) 95% de 0,46 a 0,74 denotando proteção do grupo tratado com trombólise quanto à deterioração funcional naqueles pacientes tratados entre 0 e 3 horas após o início dos sintomas. Foi demonstrado também aumento no risco de sangramento intracerebral sintomático naqueles que haviam recebido trombolítico (RC: 3,53; IC 95% = 2,79 a 4,45).

Mais recentemente, Hacke e colaboradores (13) avaliaram o impacto da alteplase no AVC agudo dentro das 4,5 horas após os sintomas em ensaio clínico duplo-cego randomizado. Para isso foram randomizados 418 pacientes para o grupo da alteplase e 403 para o grupo placebo. A média de tempo entre o início dos sintomas e do tratamento foi de 3h59min. Após 90 dias, foram avaliados pela Escala de Rankin, tendo sido observado um maior número de desfechos favoráveis (escores de 0 ou 1 na escala de Rankin: 0 = sem sintomas a 6 = morte) no grupo da alteplase com relação ao placebo (52,4% *versus* 45,2%; RC: 1,34; IC 95% = 1,02 a 1,76). Na análise global, o desfecho também foi melhor no grupo da alteplase (RC: 1,28; IC 95% = 1,00 a 1,65). A incidência de hemorragia intracraniana foi maior no grupo da alteplase em comparação com o placebo (para qualquer tipo de sangramento, 27% e 17,6%, respectivamente; P = 0,001). No entanto, a mortalidade não diferiu significativamente em ambos os grupos (7,7% no grupo da alteplase e 8,4% no grupo placebo), da mesma forma que outros efeitos adversos.

Lansberg e colaboradores (14) publicaram recente meta-análise do tempo de tratamento corroborando esta impressão e reforçando o uso da alteplase no tratamento do AVC até 4,5 horas.

7.2.3 Estreptoquinase

Estudos com estreptoquinase não demonstraram bons resultados, tendo sido suspensos prematuramente (29). Contudo, tais trabalhos utilizaram estreptoquinase na dose de 1,5 milhão de UI (considerada alta para o tratamento de AVC), incluíram pacientes com até 6 horas do início dos sintomas e pacientes com alto risco para sangramento intracerebral. Apesar desses fatores, que podem ter mascarado eventual benefício da estreptoquinase em menores doses ou em até 3 horas do início dos sintomas, não há evidência para substanciar o tratamento de AVC isquêmico com este medicamento.

7.3 Fármaco

- Alteplase: frascos-ampola de 50 mL de diluente com 50 mg de alteplase; frascos-ampola de 20 mL de diluente com 20 mg de alteplase; frascos-ampola de 10 mL de diluente com 10 mg de alteplase.

7.4 Esquema de administração

- Alteplase: 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), por via intravenosa, com 10% da dose aplicada em bolus e o restante, continuamente, ao longo de 60 minutos.

7.5 Tempo de tratamento/infusão

A alteplase deve ser administrada por 60 minutos e interrompida caso haja qualquer evidência de anafilaxia ou suspeita de sangramento ativo em local não passível de compressão mecânica.

7.6 Benefícios esperados

- Redução do tempo de recuperação da capacidade de deambular com ajuda e sem ajuda.
- Redução do número de pacientes com complicações e morte associadas ao AVC.
- Redução do grau de incapacidade um ano após o tratamento.

8 Casos especiais

A realização de trombólise intra-arterial foi avaliada em dois ensaios clínicos que utilizaram pro-uroquinase (30,31). Em ambos foram incluídos apenas pacientes com oclusão da artéria cerebral média com menos de 6 horas de evolução. O desfecho do primeiro estudo foi o de taxa de recanalização. Desfecho clínico foi medido apenas no segundo estudo, tendo havido significância estatística na diferença de percentual de pacientes com escores de 0, 1 ou 2 na Escala de Rankin Modificada após 3 meses de evolução (40% *versus* 25%, P = 0,04) (29). Um ensaio clínico aberto randomizou 54 pacientes para receber alteplase intravenosa ou intra-arterial, esta última na dose de 0,9 mg/kg durante 60 minutos, com remoção mecânica do trombo caso houvesse necessidade. Ao final do estudo, a taxa de mortalidade e efeitos adversos relacionados ao uso da alteplase foram similares nos dois grupos. (32) Além disso, o estudo não foi cego e não acompanhou os pacientes a longo prazo. Assim sendo, o tratamento padrão ainda é a alteplase aplicada por via intravenosa. (33)

9 Monitorização

Deve-se monitorizar continuamente, por pelo menos 24h, a pressão arterial, oximetria de pulso e eletrocardiografia contínuas. A glicemia também deve ser monitorizada e mantida em níveis inferiores a 200 mg/dl. A temperatura axilar também deve ser foco de monitorização, devendo ser tratada se maior ou igual a 37,5º C.

Além de sangramento, outros efeitos adversos, tais como mal-estar, vômitos, calafrios, elevação de temperatura, urticária, dor de cabeça, convulsões, estados de perturbação da consciência devem ser prontamente detectados.

O Doppler transcraniano é um método auxiliar promissor no seguimento da trombólise intravenosa (34), e seu uso é encorajado, mas não obrigatório, nos centros com equipamento disponível e profissionais devidamente habilitados.

10 Acompanhamento pós-tratamento

Deve-se avaliar clinicamente e registrar a evolução neurológica e funcional dos pacientes, aplicando as Escalas NIHSS (35,36) antes do tratamento, após 24 horas e após 3 meses da ocorrência do AVC isquêmico agudo, e as escalas de Rankin Modificada e Barthel (35,36) após 3 meses da ocorrência do AVC isquêmico agudo.

11 Regulação/controle/avaliação pelo gestor

Os casos devem ser atendidos em hospitais com os recursos físicos e humanos especificados no subitem 7.1, habilitado como Centro de Atendimento de Urgência ao Acidente Vascular Cerebral I, II ou III, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento, devendo-se observar os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos neste Protocolo.

O seguinte procedimento da tabela do SUS é compatível com o tratamento trombolítico do AVC isquêmico, na modalidade hospitalar, estando o trombolítico incluso: 03.03.04.030-0 Tratamento de acidente vascular Cerebral isquêmico agudo com uso de trombolítico.

Em caso de atendimento sem tratamento trombolítico, o procedimento compatível é: 03.03.04.014-9 Tratamento de acidente vascular cerebral – AVC (isquêmico ou hemorrágico agudo)

12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study, Lancet 1997;349:1269–1276
2. Lavados PM, Hennis HJN, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, Sacks C, Jadue L, Salinas R. Stroke epidemiology, prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. Lancet Neurology 2007;6: 362-372.
3. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. Lancet. 2008;371:1612-23.
4. Albers GW, Amarenco CP, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. Chest 2008;133:630-630
5. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. Am Fam Physician. 2009;80:33-40.
6. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. Stroke 1998;29:2491–2500
7. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. Stroke 2000;31:2080–2086
8. Kothari R, Hall K, Brott T, Broderick J. Early stroke recognition:developing an out-of-hospital NIH stroke scale. Acad Emerg Med 1997;4:986-990.
9. Caneda MAG, Fernandes JG, Almeida AG, Mugnol FE. Confiabilidade de escalas de comprometimento neurológico em pacientes com acidente vascular cerebral. Arq de Neuropsiquiatr 2006;64:690-697.
10. von Kummer R, Holle R, Gizyska U, Hofmann E, Jansen O, Petersen D, Schumacher M, Sartor K. Interobserver agreement in assessing early CT signs of middle cerebral artery infarction. AJNR Am J Neuroradiol.1996;17:1743–1748.
11. Roberts HC, Dillon WP, Furlan AJ, Wechsler LR, Rowley HA, Fischbein NJ, Higashida RT, Kase C, Schulz GA, Lu Y, Firszt CM. Computed tomographic findings in patients undergoing intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke due to middle cerebral artery occlusion: results from the PROACT II trial. Stroke. 2002;33: 1557–1565.
12. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, Grotta JC, Lu M, Frankel M, Haley EC Jr, Brott TG, Broderick JP, Horowitz S, Lyden PD, Lewandowski CA, Marler JR, Welch KM; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. JAMA. 2001;286:2830 –2838.
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359:1317-29.
14. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. Stroke. 2009;40:2438-41
15. Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, Spratt N, Loiselle A, Attia J, Levi CR. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. Neurology. 2009;72:915-21.
16. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995;333:1581-1587.
17. Hacke W, Donnan G, Fieschi et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials, Lancet 2004:363:768–774
18. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan G. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit?, Cerebrovasc Dis 2005;20:239–244
19. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw et al. Third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. Trials. 2008;9:37.
20. California Acute Stroke Pilot Registry (CASPR) Investigators. Prioritizing interventions to improve rates of thrombolysis for ischemic stroke, Neurology 2005;64:654–659
21. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet 1997;349:1569-1581.
22. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. Lancet 1997;349:1641-1649.
23. Friedman HS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1996;334:1405.
24. Koroshetz WJ. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1996;334:1405-1406.
25. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA 1995;274:1017-1025.

26. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998;352:1245-1251.
27. Clark WM, Wissman S, Albers GW, Jhamandas JH, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999;282:2019-2026.
28. Wardlaw JM. Overview of Cochrane thrombolysis meta-analysis. Neurology 2001;57:S69-S76.
29. Adams HP, Jr., Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. Stroke 2003;34:1056-1083.
30. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke 1998;29:4-11.
31. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA 1999; 282:2003-2011.
32. Ciccone A, Valvassori L, Ponzio M, Ballabio E, Gasparotti R, Sessa M, Scomazzoni F, Tiraboschi P, Sterzi R; SYNTHESIS Investigators. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial. J Neurointerv Surg. 2010;2:74-9.
33. Adams H, Adams R, Zoppo G, Goldstein LB. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke- A scientific statement from the stroke council of the american heart association/american stroke association. Stroke 2005; 36:916-21.
34. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2004;351:2170-8.
35. Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. Cerebrovasc Dis. 2009;27:119-22.
36. Caneda MAG, Fernandes JG et. al. Arq. Neuropsiquiatr. 2006;64(3-A):690-697

Protocolos de Uso

CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

Portaria SAS/MS nº 01 de 02 de janeiro de 2014, retificada em 16 de janeiro de 2014.

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

O presente Protocolo foi elaborado seguindo a estratégia de revisão rápida, priorizando revisões sistemáticas e revendo ensaios clínicos primários em situações de controvérsia. O escopo foi elaborado por consulta a especialista em arritmias, cardiologistas clínicos, epidemiologistas e revisão de diretrizes já existentes. O processo não contou com a participação de pacientes ou membros da equipe multidisciplinar, adaptando grande parte das recomendações do Agree II (1).

A busca das referências foi realizada sem restrição de idioma e seguiu a seguinte estratégia: (((Meta-Analysis[PublicationType]) AND ((“Defibrillators, Implantable”[MeSHTerms]) OR Defibrillators[MeSHTerms])) AND ((Death, Sudden, Cardiac[MeSHTerms]) OR Death, Sudden)))) no Pubmed adaptada para a base da Cochrane. Os critérios de inclusão foram: tipo de estudo, CDI, presença de grupo controle e avaliação dos desfechos propostos. Foram excluídos estudos em crianças.

A qualidade das evidências e as recomendações seguiram as diretrizes do GRADE (2). Evidências de qualidade metodológica muito baixa em alguns casos selecionados deram origem a recomendações fortes em virtude de o evento final (morte súbita) ser considerado catastrófico (2).

O consenso foi realizado pelo acordo entre metodologistas e técnicos, sem uso de técnicas formais. A custo-efetividade não foi diretamente avaliada, embora o custo do dispositivo tenha sido um fator incluído como desvantagem na decisão sobre as recomendações.

Este Protocolo foi submetido à revisão externa por especialista em arritmias. Não houve qualquer fonte de financiamento para a sua elaboração.

As questões a serem respondidas são:

- Quais as indicações do implante do CDI?
- Quais as contraindicações do implante do CDI?
- Como o procedimento e o acompanhamento devem ser realizados visando a aumentar a segurança do paciente?

A estrutura é:

População	Pacientes maiores de 18 anos com indicação de CDI para profilaxia primária ou secundária.
Intervenção	CDI
Comparador	Tratamento padrão
Desfechos	Sobrevida Eventos adversos

Consultores: Marisa Santos, Fernando Eugênio dos Santos Cruz Filho e Antônio Luiz Pinho Ribeiro
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

2 INTRODUÇÃO

A fibrilação ventricular (FV) é uma causa comum de morte súbita (3). A ressuscitação cardiopulmonar, incluindo compressões torácicas e ventilação assistida, tem como objetivo fornecer suporte circulatório temporário para o paciente com parada cardíaca, mas o único método eficaz para terminar a FV é a desfibrilação elétrica (4). O cardioversor desfibrilador implantável (CDI) foi utilizado pela primeira vez em humanos nos anos 1980 e seu uso se popularizou desde então. É considerada a primeira linha para a prevenção secundária, quando já ocorreu um episódio de taquicardia ventricular sustentada (TVS) ou FV e, com indicações mais questionáveis, para profilaxia primária em populações de alto risco (5). Os ensaios clínicos mais robustos foram realizados em indivíduos com cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca, causas de arritmia ventricular em que a prevalência é maior na população. A evidência da efetividade do CDI em pacientes com outras causas de arritmias ventriculares, como nas canalopatias, na cardiomiopatia hipertrófica e na cardiomiopatia/displasia arritmogênica do ventrículo direito, é baseada em séries de casos e registros clínicos.

A despeito dos avanços tecnológicos que possibilitaram a criação de um dispositivo de menor tamanho, com bateria mais duradoura e implante mais fácil, seus custos somados àqueles do procedimento e do acompanhamento dos pacientes continuam elevados – considera-se nos gastos a troca da fonte geradora por desgaste da bateria, o implante em indivíduos cada vez mais jovens e a crescente expectativa de vida da população.

No SUS, entre 2001 e 2007, foram realizados 3.976 implantes de CDI, com sobrevida de 90% em um ano e 63% em 5 anos (6). Em estudo publicado em 2010 (7), para avaliação do custo-efetividade da profilaxia primária em uma população de idosos com insuficiência cardíaca, estimou-se um alto custo do CDI (R$ 96.000,00) com um pequeno impacto (um ano a mais em média de sobrevida), quando comparados a tratamento padrão.

Segundo o DataSUS (TabWin/SIH/janeiro a dezembro de 2012 – tabulação em 02/12/2013),foram implantados 1.052 cardioversores no Brasil, em 2012, sendo 260 implantes de cardioversores desfibriladores de câmara única transvenosos e 7.925 implantes de cardioversores desfibriladores de câmara dupla transvenosos.

3 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS E INDICAÇÕES

As evidências quanto às indicações do implante de CDI (quadros 1A e 1B) foram classificadas conforme o GRADE (2) – *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*, pelo qual a qualidade da evidência é classificada entre quatro categorias: de alta até muito baixa e a recomendação, a favor ou contra a intervenção, é classificada como fraca ou forte na dependência do balanço entre os benefícios da tecnologia e os seus possíveis danos, incluindo os adversos, dificuldades na implementação e os custos incrementais.

3.1 PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE MORTE SÚBITA E TAQUICARDIA VENTRICULAR SUSTENTADA – TVS (QUADRO 1A)

Neste Protocolo, a profilaxia secundária refere-se a pacientes que tiveram abortada a morte súbita causada por fibrilação ventricular (FV) ou TVS. No geral, há benefício na instalação do CDI nestes pacientes, conforme analisado em duas metanálises, não se considerando a etiologia ou doença de base; redução relativa de 50% (Hazard Ratio- HR 0,5, variando de 0,37 a 0,67 com Intervalo de Confiança-IC de 95%) para morte específica por arritmia, e 28% (HR 0,72, variando de 0,60 a 0,87 - IC de 95%) para mortalidade total.

A qualidade da evidência é, de forma geral, moderada pelo viés que ocorre com a diferença no uso de betabloqueadores entre o grupo CDI e o grupo controle - em mais de um estudo avaliado, o grupo intervenção utilizou o betabloqueador de forma mais frequente.

Quando se separam os grupos em faixas etárias, vê-se a redução do benefício em indivíduos acima de 60 anos: em jovens HR = 0,65 (com variação de 0,50 a 0,83, IC de 95%); em idosos (HR = 0,81, variando de 0,62 a 1,05 com 95% de IC, não significativo).

Doença Arterial Coronariana

Apesar de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) representarem até 83% dos pacientes dos estudos AVID, CASH e CIDS, o perfil desses pacientes é heterogêneo. Já é aceito que FV/TVS nas primeiras 48 horas após Infarto agudo do miocárdio (IAM) são destituídas de mal prognóstico, não sendo indicado então, o implante de CDI.

O CDI é eficaz para profilaxia secundária em pacientes crônicos, desde que o evento ocorra na vigência de disfunção ventricular (fração de ejeção inferior a 40%) e tratamento cardiovascular pleno – o que deve incluir medicação betabloqueadora (salvo contraindicações) e supressão da isquemia, quer por tratamento de revascularização, quer por tratamento clínico – qualidade de evidência baixa. Redução de 28% na taxa de incidência (HR = 0,72 IC 95% 0,58 a 0,89) para pacientes jovens. O impacto se reduz os idosos e se torna não significativo nas análises que dividem os pacientes os pacientes por faixa etária (HR = 0,97, variando de 0,78 a 1,19 com IC 95% para maiores de 60 anos).

Inexistem evidências suficientes para indicar ou contraindicar o CDI em pacientes com doença arterial coronariana crônica sem disfunção ventricular, uma vez que não foram adequadamente estudados. Apesar da ausência de evidências, o CDI tem sido indicado nesta situação, a partir de extrapolação (não fundamentada) dos achados em pacientes coronariopatas com disfunção ventricular esquerda grave. Por consenso de especialistas, sugere-se que a indicação do CDI seja individualizada nesses casos, favorecendo a indicação as características abaixo listadas:

- apresentação com morte súbita abortada;
- idade menor que 60 anos e ausência de comorbidade(s) significativa(s);
- ausência de isquemia miocárdica aos testes funcionais cardíacos;
- existência de substrato arrítmico documentado, como zonas de inatividade elétrica ao eletrocardiograma (ECG), presença de potenciais tardios ao ECG-AR (ECG de alta resolução), defeito fixo à cintilografia ou contraste tardio por gadolínio à ressonância nuclear magnética; ou
- indução de taquicardia ventricular sustentada monomorfa ao estudo eletrofisiológico, quando indicado.

Miocardiopatia Dilatada (não isquêmica)

Os dados são extraídos de estudos nos quais a maioria dos pacientes tem doença coronariana. Assim, no que concerne à profilaxia secundária para pacientes com miocardiopatia dilatada (MCPD) não isquêmica, a qualidade de evidência é baixa, mesmo assim sendo recomendado o CDI frente ao fato de o evento ser catastrófico.

Miocardiopatia Hipertrófica (MCPH)

A MCPH é importante causa de morte súbita desencadeada por esforço, especialmente em pacientes jovens. Neste Protocolo, pelo mesmo motivo de evento catastrófico, a indicação de CDI em pacientes com MCPH com morte súbita abortada é baseada somente em estudos observacionais, motivo por que a qualidade da evidência é baixa.

Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito

Por esse mesmo motivo, este Protocolo recomenda CDI em indivíduos com diagnóstico de displasia arritmogênica de ventrículo direito e morte súbita abortada, apesar de se basear em relatos de casos e alguns estudos observacionais, sendo baixa a qualidade da evidência.

Canalopatias

Representam um grupo formado por doenças que causam morte súbita na ausência de doença cardíaca estrutural. De causa genética, inclui síndrome de Brugada, síndrome do QT longo e curto e taquicardia ventricular polimórfica. A indicação do CDI, neste Protocolo, se dá pela resposta ruim às medicações antiarrítmicas, mesmo que a evidência seja de qualidade da muito baixa.

Quadro 1 A - Classificação das evidências conforme GRADE

Profilaxia secundária (fibrilação ventricular ou TV mal tolerada, sem alternativa terapêutica eficaz.)				
A favor da indicação	**Grade**	**Recomendação**	**Valores e preferências**	**Evidência de maior qualidade**
Doença arterial coronariana – após tratamento pleno, com disfunção ventricular grave em pacientes (excluídos isquêmicos agudos).	Moderado + + + —	A favor – Forte	O tratamento deve ser otimizado. Em pacientes candidatos a transplante pode servir como ponte. Em pacientes idosos, nos quais o efeito é menor, o benefício deve ser pesado em pacientes com sobrevida limitada e qualidade de vida reduzida frente aos possíveis danos e o alto custo. Em pacientes sem disfunção ventricular esquerda grave, a decisão deve ser individualizada, ver nota no texto.	(5, 8)
Miocardiopatia hipertrófica	Baixo — — + +	A favor – Forte	Estudos observacionais, decisão individualizada frente ao risco de evento catastrófico.	(9-11)
Miocardiopatia dilatada	Baixo — — + +	A favor – Forte	O tratamento deve ser otimizado. Em pacientes candidatos a transplante pode servir como ponte. Em pacientes idosos a decisão deve ser individualizada, frente ao efeito menor, o benefício deve ser pesado em pacientes com sobrevida limitada e qualidade de vida reduzida frente aos possíveis danos e o alto custo.	(8)
Miocardiopatia chagásica	Muito baixo — — — +	A favor – Fraco	Opinião de especialistas e relato de casos. Na decisão individualizada, deve-se pesar o risco de óbito e os danos associados ao dispositivo.	(12)
Canalopatias e doenças elétricas primárias com história familiar em 1º grau de morte súbita	Muito Baixo — — — +	A favor – Forte	Opinião de especialistas e relato de casos. Na decisão individualizada, deve pesar o risco de óbito e os danos associados ao dispositivo.	(11, 13, 14)

Displasia arritmogênica do ventrículo direito com síncope inexplicável ou TV rápida.	Muito Baixo — — — +	A favor – Fraco	Opinião de especialistas e relato de casos. Na decisão individualizada, deve pesar o risco de óbito e os danos associados ao dispositivo.	(15)

3.2 PROFILAXIA PRIMÁRIA DE MORTE SÚBITA E TAQUICARDIA VENTRICULAR SUSTENTADA - TVS (QUADRO 1 B)

A profilaxia primária visa a evitar morte súbita em pacientes selecionados como de alto risco para tal evento. Alguns ensaios clínicos foram realizados em pacientes com DAC e em pacientes com MCPD não isquêmica. No entanto, para as demais condições, há apenas séries de casos, relatos de caso e análises retrospectivas, que fornecem graus de evidências menos rigorosas (16).

Doença Arterial Coronariana

No que diz respeito a pacientes com doença coronariana crônica, há muita discussão em torno das evidências para utilização do CDI na profilaxia primária. Os ensaios clínicos envolveram pacientes com disfunção ventricular (fração de ejeção inferior a 30%-40%). Informação acerca da presença de isquemia não era clara nas análises realizadas. No estudo MADIT I (17), o CDI foi colocado em pacientes com estudo eletrofisiológico positivo (EEF) e teve efeito positivo (HR = 0,46, variando de 0,26 a 0,82 com IC de 95%), mas com amplo intervalo de confiança. Deve-se, ao se reportar a esse estudo, perceber que o grupo de pacientes incluídos é específico, ou seja, aqueles pacientes com arritmias ventriculares (extrassístoles ventriculares frequentes de toda sorte ou taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) e estudo eletrofisiológico positivo com indução de FV/TV. O MADIT II incluiu pacientes com IAM prévio e fração de ejeção inferior a 30% e mostrou-se, como seu predecessor, efeito positivo (HR = 0,69, variando de 0,51 a 0,93 com IC de 95%). Para tal resultado, foi necessária a inclusão de cerca de 1.200 pacientes.

Em oposição aos estudos descritos, o DINAMIT (HR = 1,08, variando de 0,76 a 1,55 com IC de 95%) e o CABG-Patch (HR = 1,07, variando de 0,81 a 1,42 com IC de 95%) não mostraram benefício. Em especial, o estudo CABG-Patch mostra que o CDI, em pacientes submetidos à revascularização, mesmo quando são de alto risco, não acrescenta nenhuma vantagem. Desta forma, o nível de evidência para utilização do CDI na prevenção primária de morte súbita em pacientes com doença coronariana é baixa, mesmo na presença de disfunção ventricular. Neste Protocolo, indica-se, mesmo com baixo nível de evidência, para os casos de pacientes com fração de ejeção inferior a 40%, arritmia ventricular frequente e indução de FV/TV em estudo eletrofisiológico. O mais importante, em se tratando de pacientes com cardiopatia isquêmica, no que diz respeito à redução de mortalidade, é a utilização de medicação betabloqueadora, tratamento pleno da insuficiência cardíaca e da isquemia miocárdica, quer com revascularização, quer com tratamento clínico.

Canalopatias

A despeito da baixa qualidade de evidências, decorrente da baixa prevalência e grande heterogeneidade dos genótipos e fenótipos dessa classe de doenças, indica-se o CDI em pacientes sem história pregressa de morte súbita abortada e com síncope secundária a TVS refratária à medicação antiarrítmica ou naqueles com forte história familiar de morte súbita, associado a genótipos específicos. Ressalta-se que tais indicações são baseadas em poucos estudos observacionais e relatos de caso.

Miocardiopatia Hipertrófica

A grande maioria dos pacientes é assintomática e morte súbita pode ser o primeiro sintoma dessa doença. Na ausência de ensaios clínicos randomizados e baseando-se exclusivamente em estudos observacionais, os *American College of Cardiology e European Society of Cardiology* criaram

um conjunto de critérios que categorizariam, em tese, os pacientes com MCPH em alto risco para morte súbita. São eles: história pregressa de morte súbita abortada, espessura septal acima de 30 mm, TVS espontânea, história familiar de morte súbita, síncope e resposta pressórica anormal ao exercício. O implante de CDI neste cenário tem baixo nível de evidências e, em um estudo não randomizado, associou-se a uma taxa de choques apropriados de apenas 5% ao ano. Se considerado válido para uso em casos individualizados, o implante seria indicado fundamentado em pacientes jovens com espessura septal acima de 30 mm e forte história familiar de morte súbita (vários casos) em parentes próximos. Deve-se ressaltar que o nível de evidências é muito baixo, baseado na opinião de especialistas.

Cardiomiopatia/Displasia Arritmogênica do Ventrículo Direito

Uma vez que não foram ainda estabelecidos fatores de risco para morte em pacientes com displasia arritmogênica do ventrículo direito, a indicação de CDI se baseia unicamente em consenso de especialistas, que, por sua vez, se valem de série de casos e estudos observacionais. Assim, mesmo indicado neste Protocolo, deve-se ressaltar que o nível de evidência em tal circunstância é baixo. Arritmias induzidas durante estudo eletrofisiológico não devem ser consideradas como critério para CDI neste caso.

Síncope com EEF positivo

Os pacientes com síncope causada por arritmia ventricular devem ter, sempre que possível, um diagnóstico etiológico determinado. Podem ser - o que não seria infrequente - pacientes com cardiopatia estrutural e, na ausência desta, deve se considerar o diagnóstico de canalopatias. Em uma abordagem mais pragmática, um indivíduo com síncope e arritmia ventricular induzida em estudo eletrofisiológico deveria seguir as recomendações de profilaxia secundária baseadas no diagnóstico específico - nesse caso a síncope seria interpretada como "morte súbita abortada".

Quadro 1B - Classificação das evidências conforme GRADE

Profilaxia primária				
A favor da indicação	**Grade**	**Recomendação**	**Valores e preferências**	**Evidência de maior qualidade**
Canalopatias e doenças elétricas primárias.*	Muito Baixo — — — +	A favor - fraco	Opinião de especialistas e relato de casos. Na decisão individualizada, deve pesar o risco de óbito e os danos associados ao dispositivo.	(18)
Cardiomiopatia hipertrófica espessura septal acima de 30 mm ou história familiar de caso de morte súbita em parente de 1º grau ou síncope inexplicável.	Muito Baixo — — — +	A favor - fraco	Opinião de especialistas e relato de casos. Na decisão individualizada, deve pesar o risco de óbito e os danos associados ao dispositivo.	(11)

Displasia arritmogênica do ventrículo direito com história familiar de caso de morte súbita em parente de 1º grau.	Muito Baixo — — — +	A favor - fraco	Opinião de especialistas e relato de casos. Na decisão individualizada, deve pesar o risco de óbito e os danos associados ao dispositivo.	(25, 30)
SQTLc com QTc > 500ms	Muito Baixo — — — +	A favor - fraco	Opinião de especialistas e relato de casos. Na decisão individualizada, deve pesar o risco de óbito e os danos associados ao dispositivo.	(19)

Não indicado				
Não indicado	**Grade**	**Recomendação**	**Valores e preferências**	**Evidência de maior qualidade**
Profilaxia primária em Doença arterial coronariana com disfunção ventricular.	Muito Baixo — — — +	Fraca	Balanço entre benefícios e danos desfavorável. Resultados contraditórios na literatura, benefício questionável, alto custo e possíveis danos. Deve-se otimizar o tratamento da isquemia e da ICC.	(20-22)

FV/TVS nas primeiras 48 horas pós IAM.	Muito Baixo — — — +	Forte	Apesar da ausência de estudos controlados, o balanço entre riscos e benefícios contraindica o procedimento na opinião de especialistas.	(11)
Síncope de origem indeterminada em pacientes sem taquiarritmias espontâneas ou induzida. TV incessante. FV ou TV resultante de arritmias passíveis de ablação.** FV/TV consequentes a distúrbio transitório ou reversível. Doença psiquiátrica grave*** ou sobrevida esperada < 1 ano.	Muito Baixo — — — +	Forte	Apesar da ausência de estudos controlados, o balanço entre riscos e benefícios contraindica o procedimento na opinião de especialistas.	(11)

Obs: * Síndrome de Wolf-Parkinson-White (WPW), TV da via de saída do VD ou VE, TV idiopática do VE (fascicular) TV ramo a ramo e outras arritmias com resolução por cateter ou cirúrgica; **TVP Catecolaminérgica, Síndrome de Síndrome de Brugada tipo I com EEF+, genótipos específicos; *** (incluindo demência avançada).

4 RISCOS ASSOCIADOS AO CDI – MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO

A complicação mais frequente é o choque inapropriado (23). Este evento causa desconforto e pode acarretar problemas emocionais. Uma programação adequada do dispositivo, juntamente com ajuste medicamentoso, é fundamental para reduzir sua ocorrência.

O mau funcionamento do sistema interno do CDI é um problema grave e pode até induzir o óbito, fato que determina a troca imediata do dispositivo. No SUS, o implante de CDI está limitado aos Centros de Referência em Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade, que devem ter recursos físicos e humanos para realizar o acompanhamento no mínimo semestral dos pacientes. O acompanhamento é obrigação da unidade de saúde em que se realizou o implante do CDI.

As complicações relacionadas ao implante ou à “bolsa” onde o dispositivo é colocado foram detectadas em 6% na série de Kron (24), podendo ser mais frequentes em pacientes idosos, desnutridos, imunossuprimidos ou sob anticoagulante, e incluem infecção, hematomas na bolsa e erosão da pele. Como prevenção da infecção, está recomendada de rotina o uso de antibioticoprofilaxia adequada (cefalotina ou cefazolina 1-2g, 30 minutos antes da abertura da pele).

A recomendação de especialistas em diretrizes internacionais é que pacientes em uso de anticoagulação oral deveriam trocar para heparina não fracionada antes do implante do CDI para melhor controle da anticoagulação e, assim, evitar complicações hemorrágicas como derrame pericárdico, tamponamento cardíaco e hematoma(s) que necessite(m) intervenção. Porém, evidências recentes demonstram que a troca para heparina não fracionada aumenta o risco de sangramento e que a manutenção do anticoagulante oral seria uma alternativa mais segura (25, 26). Para a prevenção de hematomas, uma meta-análise de estudos observacionais e um ensaio clínico randomizado demonstraram que, em pacientes de alto risco (acima de 5%) para eventos tromboembólicos, a suspensão da anticoagulação oral com a troca para heparina apresentou piores resultados

do que a manutenção da warfarina oral (16% x 3,5%). Em pacientes de menor risco, a anticoagulação oral deve ser interrompida por dois dias.

Equipes em curva de aprendizado também podem obter piores resultados. Em uma série observacional nos EUA, foi observado que, a partir do ponto de corte mínimo de 11 implantes/ano/operador, a frequência de complicações mecânicas se mantém inalterada, mas complicações infecciosas são menos frequentes, acima de 28 implantes/ano/operador (27).

O local do implante deve ser cuidadosamente escolhido, afastando-se ao máximo de lesões da pele. Em pacientes emagrecidos, o uso de dispositivos menores ou uma ancoragem alternativa sob a musculatura peitoral podem reduzir o risco de deslocamento da fonte geradora ou a erosão da pele. Outras complicações graves são o deslocamento da fonte, fratura do cabo e a migração do dispositivo.

Em relação à direção profissional de veículos, o implante de CDI permanece como uma limitação permanente. A recomendação da Sociedade Europeia de Cardiologia foi revisada em 2009 (28) e passou a considerar o motivo da indicação do implante e suas restrições, conforme o Quadro 2.

Quadro 2 - Recomendações para uso de veículos automotores (28)

População	Restrição para direção sem propósito profissional	Restrição para direção profissional
Implante de CDI para profilaxia secundária	Três meses	Permanente
Implante de CDI para profilaxia primária	Quatro semanas	Permanente
Após choque apropriado do CDI	Três meses	Permanente
Após choque inapropriado do CDI	Até que medidas preventivas para evitar outro choque inapropriado tenham sido tomadas.	Permanente
Após troca do CDI	Uma semana	Permanente
Após troca do sistema de condução	Quatro semanas	Permanente

O portador de CDI não pode se submeter à ressonância magnética e deve seguir protocolos especiais para o uso de bisturi elétrico. O Quadro 3 descreve os dispositivos que podem interferir no funcionamento do CDI.

Quadro 3 - Fontes de interferências no CDI – adaptado de Ganz (29)

Fonte	Exemplo
Residência	Eletrodomésticos com defeito
Comércio	Alarme antirroubo
	Máquinas caça-níquel
	Detectores de metal
Trabalho	Linhas de alta voltagem
	Aparelhos de soldagem
	Motores eletrônicos
	Fornos de indução (derretimento de metais)
	Bobinas de desmagnetização
	Radioterapia

Ambiente hospitalar	Ressonância nuclear magnética
	Cardioversor externo
	Estimulador neural
	Marca-passo
	Ultrassonografia
	Ablação por radiofrequência
	Bisturi elétrico
	Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS)
	Diatermia (ondas curtas)
	Litotripsia
	Radioterapia

O CDI pode estar associado a uma piora da função sistólica do ventrículo esquerdo, que está relacionada à estimulação ventricular direita, especialmente quando se utilizam dispositivos bicamerais. A evidência atual favorece o uso de mecanismos de preservação da condução AV intrínseca para minimizar possíveis efeitos deletérios sobre a função ventricular esquerda.

Efeitos psicológicos negativos são vistos em até 50% dos pacientes em uso do dispositivo e incluem depressão, ansiedade, abandono do trabalho e redução na atividade física. Cerca de 15% desses pacientes necessitam tratamento medicamentoso e terapia (30). Pacientes com choques mais frequentes experimentam piora acentuada na qualidade de vida, necessitando de tratamento diferenciado.

O acompanhamento deve incluir avaliação clínica e resgate da informação armazenada no dispositivo. A unidade em que se realizou o implante deve obrigatoriamente realizar o acompanhamento (31) e indicar outra unidade em caso de mudança de residência do usuário. O acompanhamento deve ser realizado regularmente no mínimo a cada seis meses e sempre após um novo choque. A piora clínica, infartos ou novas arritmias também devem ser seguidos por uma reavaliação do CDI.

A troca do dispositivo deve ser programada conforme a avaliação telemétrica da unidade geradora, observando a orientação do fabricante quantos aos critérios para troca eletiva, habitualmente em torno de cinco anos, devido ao desgaste da bateria. Os dispositivos mais modernos têm maior longevidade que os anteriores ao ano de 2002 (32).

5 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com indicação de implante de cardioversor desfibrilador devem ser atendidos nos Centros de Referência em Alta Complexidade Cardiovascular habilitados pelo Ministério a Saúde, conforme definido na Portaria MS/SAS Nº 210, de 15 de junho de 2004, e com porte tecnológico suficiente para avaliar e realizar o procedimento e o acompanhamento dos indivíduos implantados.

Além da familiaridade que esses hospitais guardam com o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento de cardiopatas, eles, a par de toda a estrutura ambulatorial, de internação, de terapia intensiva, de hemoterapia, de suporte multiprofissional e de laboratórios, eles devem também dispor, no próprio Hospital, de laboratório de eletrofisiologia invasiva e serviço de avaliação de programação de cardioversores desfibriladores implantáveis tudo isso necessário para o adequado atendimento e obtenção dos resultados terapêuticos esperados.

A regulação do acesso é um componente essencial da gestão para a organização da rede assistencial e garantia do atendimento dos doentes, e muito facilita as ações de controle e avaliação. Estas incluem, entre outras: a manutenção atualizada do Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES); a autorização prévia dos procedimentos; o monitoramento da produção dos procedimentos (por exemplo, frequência apresentada versus autorizada, valores apresentados versus autorizados versus ressarcidos), entre outras. Ações de auditoria devem verificar in loco, por exemplo, a observância deste Protocolo; regulação do acesso assistencial; qualidade da autorização; a conformidade da indicação, do implante e do acompanhamento; compatibilidade do procedimento codificado com o diagnóstico; a compatibilidade da cobrança com os serviços executados; a abrangência e a integralidade assistenciais; e o grau de satisfação dos doentes.

Constam da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS os seguintes procedimentos relacionáveis especificamente com o implante de cardioversor desfibrilador implantável:

04.06.01.056-0 - IMPLANTE DE CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR DE CAMARA UNICA TRANSVENOSO

04.06.01.058-7 - IMPLANTE DE CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR DE CAMARA DUPLA TRANSVENOSO

Cada hospital deve coletar rotineiramente seus dados e computar os resultados, conforme os critérios estabelecidos no Apêndice, detectando possíveis nichos suspeitos de resultados piores para análise detalhada de suas causas, pois os dados negativos podem apenas sugerir um pior resultado associado, por exemplo, a um perfil assistencial de pacientes mais graves.

Estes mesmos critérios deverão ser os utilizados pelo Instituto Nacional de Cardiologia – SAS/MS na sua avaliação anual dos hospitais implantadores de cardioversor desfibrilador implantável.

6 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a informação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso do cardioversor, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, quando se tratar de cardioversor desfibrilador implantável.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agree II 2013. Available from: www.agreetrust.org
2. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. Journal of clinical epidemiology. 2011;64(4):383-94.
3. Cruz Filho FI, 2003. p.6-15. Morte súbita no novo milênio: Revinter; 2003.
4. Ganz LI. General principles of the implantable cardioverter-defibrillator. [cited 29 de julho de 2013]. In: UptoDate [Internet]. [cited 29 de julho de 2013]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-the-implantable-cardioverter-defibrillator?topicKey=CARD%2F921&elapsedTimeMs=3&source=search_result&searchTerm=cardiodesfibrilador&selectedTitle=1~150&view=print&displayedView=full
5. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. European heart journal. 2000 Dec;21(24):2071-8. PubMed PMID: 11102258.
6. Migowski ARS. Sobrevida de Pacientes Submetidos a Implante de Cardiodesfibrilador. Seminário Internacional de Linkage2010.
7. Ribeiro RA, Stella SF, Zimerman LI, Pimentel M, Rohde LE, Polanczyk CA. Custo-efetividade de cardiodesfibriladores implantáveis no Brasil nos setores público e privado. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2010;95:577-86.
8. Santangeli P, Di Biase L, Dello Russo A, Casella M, Bartoletti S, Santarelli P, et al. Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators. Annals of internal medicine. 2010 Nov 2;153(9):592-9. PubMed PMID: 21041579.
9. Schinkel AF, Vriesendorp PA, Sijbrands EJ, Jordaens LJ, ten Cate FJ, Michels M. Outcome and complications after implantable cardioverter defibrillator therapy in hypertrophic cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. Circulation Heart failure. 2012 Sep 1;5(5):552-9. PubMed PMID: 22821634.
10. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. The New England journal of medicine. 2000 Feb 10;342(6):365-73. PubMed PMID: 10666426. Epub 2000/02/10. eng.
11. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes Iii NAM, Freedman RA, Gettes LS, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(21):e1-e62.
12. Rassi A, Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. Development and Validation of a Risk Score for Predicting Death in Chagas' Heart Disease. New England Journal of Medicine. 2006;355(8):799-808. PubMed PMID: 16928995.
13. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada Syndrome:

Report of the Second Consensus Conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. Circulation. 2005 February 8, 2005;111(5):659-70.

14. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, et al. Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization. New England Journal of Medicine. 2008;358(19):2016-23. PubMed PMID: 18463377.
15. Corrado D, Leoni L, Link MS, Bella PD, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy for Prevention of Sudden Death in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. Circulation. 2003 December 23, 2003;108(25):3084-91.
16. Goldenberg I, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Hall WJ, Andrews ML. Inverse relationship of blood pressure levels to sudden cardiac mortality and benefit of the implantable cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2007 Apr 3;49(13):1427-33. PubMed PMID: 17397670. Epub 2007/04/03. eng.
17. Piccini JP, Hafley GE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, et al. Mode of induction of ventricular tachycardia and prognosis in patients with coronary disease: the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). Journal of cardiovascular electrophysiology. 2009 Aug;20(8):850-5. PubMed PMID: 19490266. Epub 2009/06/06. eng.
18. Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes Iii NAM, et al. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Journal of the American College of Cardiology.61(3):e6-e75.
19. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. New England Journal of Medicine. 2003;348(19):1866-74. PubMed PMID: 12736279.
20. Martinelli Filho M ZL, Lorga AM, Vasconcelos JTM, Rassi A Jr. . Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol. 2007;89(6):e210-e38.
21. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2004 Dec 9;351(24):2481-8. PubMed PMID: 15590950. Epub 2004/12/14. eng.
22. Bigger JT, Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. The New England journal of medicine. 1997 Nov 27;337(22):1569-75. PubMed PMID: 9371853. Epub 1997/11/27. eng.
23. Dichtl W, Wolber T, Paoli U, Brullmann S, Stuhlinger M, Berger T, et al. Appropriate therapy but not inappropriate shocks predict survival in implantable cardioverter defibrillator patients. Clinical cardiology. 2011 Jul;34(7):433-6. PubMed PMID: 21678454.
24. Kron J, Herre J, Renfroe EG, Rizo-Patron C, Raitt M, Halperin B, et al. Lead- and device-related complications in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial. American heart journal. 2001 Jan;141(1):92-8. PubMed PMID: 11136492. Epub 2001/01/03. eng.
25. Bernard ML, Shotwell M, Nietert PJ, Gold MR. Meta-analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation. Circulation Arrhythmia and electrophysiology. 2012 Jun 1;5(3):468-74. PubMed PMID: 22534249. Pubmed Central PMCID: PMC3626087. Epub 2012/04/27. eng.
26. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. The New England journal of medicine. 2013 May 30;368(22):2084-93. PubMed PMID: 23659733. Epub 2013/05/11. eng.
27. Al-Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG, Malenka DJ, Wennberg DE. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. Journal of the American College of Cardiology. 2005 Oct 18;46(8):1536-40. PubMed PMID: 16226180. Epub 2005/10/18. eng.
28. Task force m, Vijgen J, Botto G, Camm J, Hoijer CJ, Jung W, et al. Consensus statement of the European Heart Rhythm Association: updated recommendations for driving by patients with implantable cardioverter defibrillators. Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2009 Aug;11(8):1097-107. PubMed PMID: 19525498.
29. Ganz LI. Implantable cardioverter-defibrillators : Complications. UptoDate [Internet]. 2013 29 de julho de 2013. Available from: http://www.uptodate.com/contents/implantable-cardioverter-defibrillators-complications?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=cardioverter&search=cardioverter&selectedTitle=10~150&provider=google#H5193057.
30. Herrmann C, von zur Muhen F, Schaumann A, Buss U, Kemper S, Wantzen C, et al. Standardized assessment of

psychological well-being and quality-of-life in patients with implanted defibrillators. Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 1997 Jan;20(1 Pt 1):95-103. PubMed PMID: 9121977.

31. Cruz Fº FES, Lorga A, Paola AAVd, Peres AK, Halperin C, Medeiros C, et al. Parecer da Comissão Técnica designada pelo Departamento de Arritmias e Eletrofisiologia Clínica da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DAEC/SBC). Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 1998;70:457-8.
32. Thijssen J, Borleffs CJ, van Rees JB, Man S, de Bie MK, Venlet J, et al. Implantable cardioverter-defibrillator longevity under clinical circumstances: an analysis according to device type, generation, and manufacturer. Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society. 2012 Apr;9(4):513-9. PubMed PMID: 22094073.

APÊNDICE

CRITÉRIOS PARA A AVALIAÇÃO DA QUALIDADE ASSISTENCIAL AO PORTADOR DE CARDIOVERSOR DESFIBRILADOR IMPLANTÁVEL

INDICAÇÃO

Percentual de pacientes com o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade devidamente preenchido e assinado anexado ao prontuário – 100% dos pacientes implantados.

Percentual de pacientes com a indicação corretamente descrita no prontuário e de acordo com os critérios do Protocolo de Uso do Cardioversor Desfibrilador Implantável – mínimo de 90% dos pacientes implantados.

IMPLANTE

Antibioticoprofilaxia adequada – mínimo de 90% dos pacientes.

Registro adequado dos dados do dispositivo e do funcionamento no prontuário - 100% dos pacientes.

Percentual de óbitos imediatos (até 24h pós-procedimento) – abaixo de 1%.

ACOMPANHAMENTO

Visitas semestrais – mínimo de 70% dos casos.

Número de choques/ano registrados, com classificação se adequados em cada paciente em acompanhamento – mínimo de 90%.

Registro da impedância da bateria – 100% dos pacientes acompanhados

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
Cardioversor desfibrilador implantável

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao **implante de cardioversor desfibrilador**.

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

Assim, declaro que fui claramente informado(a) que o dispositivo pode trazer as seguintes melhoras:

- Prevenir uma “parada cardíaca” causada por arritmias graves; e
- Devolver ao coração a “pulsação normal”.

Fui também claramente informado(a) que podem ocorrer eventos adversos e riscos do uso deste dispositivo:

- Hematomas no local do implante;
- Infecções relacionadas ao dispositivo;
- Choques desnecessários atingindo a mim ou a pessoas próximas;
- Restrições a algumas profissões, como ser motorista profissional e operar máquinas de grande porte;
- Impossibilidade de submeter-se a exames de ressonância magnética;
- Efeitos psicológicos negativos (depressão, ansiedade);
- Piora da função do coração; ou
- Necessidade futura de novo procedimento para troca do dispositivo por desgaste da bateria.

Fui informado(a) também que a frequência e importância desses efeitos adversos varia entre as doenças e pessoas e dos riscos e benefícios específicos para a minha situação específica. Entendo ainda que o implante do cardioversor desfibrilador deve ocorrer apenas quando os benefícios superam os riscos envolvidos com o implante e declaro que discuti com meu médico sobre os benefícios e os riscos envolvidos em meu caso.

Estou ciente de que posso me recusar ao implante e, neste caso, que continuarei a ser atendido(a). E, em caso de aceitar o implante, comprometo-me a comparecer ao controle periódico, conforme agendado pelo médico.

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

( ) Sim ( ) Não

<table>
<tr><td colspan="3">Local: Data:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do paciente:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Cartão Nacional de Saúde:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Nome do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">Documento de identificação do responsável legal:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura do paciente ou do responsável legal</td></tr>
<tr><td>Médico responsável:</td><td>CRM:</td><td>UF:</td></tr>
<tr><td colspan="3">

_____
Assinatura e carimbo do médico
Data:_____</td></tr>
</table>

Observação: É obrigatória a informação ao paciente, ou a seu responsável legal, dos benefícios, potenciais riscos e eventos adversos relacionados ao uso do cardioversor desfibrilador implantável, o que deverá ser obrigatoriamente formalizado por meio da assinatura de Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, que deverá ser preenchido em duas vias, ficando uma arquivada no prontuário e a outra entregue ao usuário ou seu responsável legal.

Protocolo de Uso

Doppler transcraniano como procedimento ambulatorial na prevenção do acidente vascular encefálico em pacientes com doença falciforme

Portaria SAS/MS nº 473, de 26 de abril de 2013.

1 Bases técnicas

A Doença Falciforme (DF) se constitui numa das doenças genéticas e hereditárias mais comuns no Brasil, ocorrendo, predominantemente, entre afrodescendentes. O termo DF abrange a anemia falciforme (AF), forma da doença que ocorre nos homozigotos para a presença de hemoglobina S (Hemoglobina (Hb) SS), assim como as combinações patológicas do gene da hemoglobina S com outras alterações hereditárias das hemoglobinas, como a hemoglobinopatia SC e S/Beta talassemia.

Complicações advindas da DF, como insuficiência renal, crise vasoclusiva, síndrome torácica aguda e acidente vascular encefálico acidente vascular encefálico (AVE), demonstraram resultar em redução de 25 a 30 anos da expectativa de vida das pessoas com a doença, em comparação com a população geral sem DF.

Recentemente, diversos aspectos tiveram expressiva contribuição para a redução da mortalidade dos pacientes com DF, incluindo o controle de infecções por meio das imunizações e uso profilático de antibióticos nos primeiros anos de vida; a maior vigilância e adequada orientação para o reconhecimento precoce do sequestro esplênico pelos pais ou cuidadores; o diagnóstico e o tratamento da síndrome torácica aguda; e a identificação das crianças de risco para desenvolvimento de acidente vascular encefálico (AVE) por meio do uso doppler transcraniano (DTC), combinado com a instituição precoce das transfusões de hemácias, em casos de exame alterado.

O acidente vascular encefálico (AVE) é sempre uma complicação neurológica grave e importante causa de morbidade e mortalidade precoce em crianças, adolescentes e em adultos. A taxa de morte é de 20% em pacientes não tratados, atingindo níveis de até 50% nos casos de hemorragia.

A prevalência de acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com DF é de 8% a 10%. O acidente vascular encefálico (AVE) é um acontecimento relativamente raro na criança (3 casos 100.000 pacientes/ano), entretanto, em crianças com DF, essa taxa varia entre 600-1.000 eventos /100.000 pacientes/ano.

Segundo o estudo do *Cooperative Study of Sickle Cell Disease Group* (CSSCD), a incidência de acidente vascular encefálico (AVE) (número de eventos agudos/100 pacientes/ano) é de 0,61 para pacientes com anemia falciforme (genótipo SS); 0,17 para DF (genótipo SC ou hemoglobinopatia SC); 0,11 para S/talassemia beta.

O primeiro evento agudo ocorre mais frequentemente na primeira década de vida (entre os 3 e 10 anos de idade, com idade média de ocorrência de 7,7 anos). Estima-se que 11%, 15% e 24% terão sintomas e sinais neurológicos de acidente vascular encefálico (AVE) até os 20, 30 e 45 anos de idade, respectivamente.

Consultores: Robert J. Adams, Rodolfo D. Cançado e Clarisse Lobo
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

O evento agudo pode ocorrer espontaneamente ou no contexto de alguma complicação aguda como, por exemplo, infecção.

Os principais fatores associados à maior chance de um paciente com doença falciforme evoluir com doença cerebrovascular são: história prévia de infarto isquêmico silencioso; hipertensão arterial e síndrome torácica aguda, ausência de talassemia alfa, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), níveis baixos de Hemoglobina (Hb) e elevados de desidrogenase lática (LDH), leucocitose sem infecção, hipóxia noturna e níveis persistentemente baixos de Hemoglobina (Hb) total e de Hemoglobina (Hb) fetal; doença de grandes artérias relacionadas ao antígeno leucocitário humano (HLA) A 0102 e A 2612, doença de pequenas artérias relacionadas ao HLA DPB1 0401.

Em doentes com menos de 20 anos e em adultos com mais de 30 anos, há predomínio do acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico. Entre os 20 e 30 anos, predomina o acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico (hemorragia intracraniana epidural, subdural ou subaracnoídea).

Além dos pacientes que terão acidente vascular encefálico (AVE) sintomático, estima-se que mais de 25% dos pacientes apresentarão, até os 14 anos de idade, infarto isquêmico cerebral silencioso ou assintomático. O infarto silencioso é a forma mais comum de dano neurológico, e tem sido cada vez mais reconhecido e diagnosticado pela constatação da ocorrência de sequelas neurológicas ou neurocognitivas, que geralmente são definitivas e que levam a prejuízos irreversíveis na qualidade de vida do paciente, tais como: retardo mental, epilepsia, deficiência motora, problemas escolares relacionados ao distúrbio de linguagem, baixo coeficiente de inteligência e menor rendimento escolar. O tratamento desta complicação ainda não está bem estabelecido.

O risco de sequelas neurológicas ou neurocognitivas definitivas após o primeiro evento agudo transitório é de 60%; e estudos revelam maior ocorrência de AVC sintomático em pacientes que exibem infartos silenciosos em estudos de ressonância magnética cerebral.

Caso o paciente não seja tratado após o primeiro evento cerebral agudo, a chance de recorrência de acidente vascular encefálico (AVE) é de 70%. Na maioria dos casos, o episódio agudo subsequente é mais grave e de maior risco de morte que o primeiro, geralmente ocorrendo no mesmo sítio anatômico; usualmente ocorre dois a três anos após o evento agudo inicial.

A instituição de regime crônico de transfusão de sangue reduz dramaticamente o risco anual de recorrência a menos de 10% versus 30% a 40% se o paciente não receber tratamento adequado. Entretanto, se houver a suspensão das transfusões, independentemente do tempo transfusional, a taxa de recorrência volta a ser de 70%. Estes dados sugerem que o tratamento com transfusões regulares deva ser prolongado, provavelmente por toda a vida.

O tratamento crônico de transfusões de hemácias tem sido reconhecido como o de escolha pela sua eficácia na prevenção primária e da recorrência de acidente vascular encefálico (AVE). Apesar disso, acredita-se que este tipo de tratamento ainda é subutilizado em crianças, adolescentes e adultos com doença falciforme. Esta constatação foi feita em pacientes norte-americanos com doença falciforme e pode refletir a realidade brasileira.

Nos EUA, apenas 10% a 20% dos pacientes com doença falciforme são acompanhados em centros de referência e, segundo o estudo do *Cooperative Study of Sickle Cell Disease Group* (CSSCD), apenas 5% dos pacientes encontrava-se em esquema regular de transfusão de hemácias.

O seguimento de pacientes submetidos a transfusões em esquema crônico, para prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE), reduz significativamente os níveis de Hemoglobina (Hb) livre. Além disso, outros marcadores de hemólise como níveis de LDH e alaninoaminotransferase (ALT/TGP) têm seus níveis reduzidos.

A triagem precoce e o rastreamento sistemático para identificação de risco de doença cerebrovascular pelo doppler transcraniano (DTC), bem como, a adoção de programa transfusional regular nas crianças com alto risco de apresentarem acidente vascular encefálico (AVE), modificam radicalmente o prognóstico, a qualidade de vida e a sobrevida das pessoas com DF.

Intervenções educativas são essenciais aos pais ou cuidadores e às crianças sobre a importância da realização sistemática do doppler transcraniano (DTC) e a necessidade de intervenção terapêutica diferenciada para aquelas com alto risco de apresentarem acidente vascular encefálico (AVE).

A decisão terapêutica para as crianças com alto risco de acidente vascular encefálico (AVE) detectado pelo doppler transcraniano (DTC) deve ser compartilhada entre pais ou cuidador e equipe médica. É importante a discussão sobre as diferentes possibilidades terapêuticas, seus riscos e benefícios para a prevenção primária de evento cerebrovascular agudo.

2 PROTOCOLO DE USO DO DOPPLER TRANSCRANIANO COMO PROCEDIMENTO AMBULATORIAL NA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

2.1 QUANTO AO GENÓTIPO DA HEMOGLOBINOPATIA

O doppler transcraniano (DTC) deve ser utilizado para a prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE) em pessoas com DF, independentemente do genótipo da doença, com prioridade para os portadores dos genótipos Hemoglobina (Hb)SS e S/beta talassemia.

2.2 QUANTO À IDADE DOS PACIENTES

Recomendação: o doppler transcraniano (DTC) deve ser utilizado para a prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE) em pessoas com DF e idade entre 2 e 16 anos de idade, tomando-se como base o estudo Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP).

2.3 QUANTO À PERIODICIDADE A SER ADOTADA, DIANTE DOS RESULTADOS OBTIDOS

O doppler transcraniano (DTC) convencional é o método de escolha e deve ser repetido periodicamente, conforme os critérios estabelecidos no Quadro 1. O exame deve ser realizado e interpretado de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo estudo STOP. O exame deve ser realizado com o paciente acordado, afebril e após pelo menos 4 semanas da ocorrência de eventos agudos e transfusão de hemácias.

Embora os parâmetros estabelecidos no estudo STOP tenham sido arbitrariamente definidos, as categorias de risco demonstraram excelente desempenho na estratificação do risco de acidente vascular encefálico (AVE) e na decisão da instituição da terapia transfusional.

Assim recomenda-se a adoção do protocolo do estudo STOP para a realização do doppler transcraniano (DTC) como método de prevenção primária de acidente vascular encefálico (AVE) em pacientes com DF. O doppler transcraniano (DTC) pode apresentar variações individuais devido a fatores fisiológicos (como o sono, por exemplo) e a fatores patológicos (como a febre, por exemplo), que elevam a velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VFSC), motivo pelo qual se recomenda que o exame seja adiado por 4 semanas nesses casos.

A realização do doppler transcraniano (DTC) com base na metodologia adotada no estudo STOP compreendeu a insonação de 15 segmentos arteriais do polígono de Willis: segmento M1 da artéria cerebral média (ACM) e verificação de toda sua extensão de 2 em 2 mm até bifurcação; bifurcação da carótida interna (ACI); ACI distal ou terminal; artéria cerebral anterior; artéria cerebral posterior, em ambas janelas transtemporais; e a artéria basilar (topo ou sua bifurcação) por meio da janela transforaminal. O critério preditivo de risco de acidente vascular encefálico (AVE) pelo estudo STOP foi determinado pela velocidade média máxima do FSC encontrada nos segmentos da ACM, ACI distal e bifurcação, bilateralmente. As informações da onda espectral não foram utilizadas no estudo STOP, assim como não foram avaliadas as janelas transorbitária e submandibular.

Deve-se observar que velocidades muito baixas (menos de 70 cm/s) podem ser indicativas de estenose acidente vascular encefálico (AVE), motivo pelo qual se recomenda a repetição do exame após 1 mês, ou exame de imagem conforme o caso.

Além disso, o painel considerou essenciais as intervenções educativas dirigidas aos pais ou cuidadores, assim como às crianças, sobre a importância da realização sistemática do doppler transcraniano (DTC) e a necessidade de intervenção terapêutica específica para aquelas com alto risco de apresentarem acidente vascular encefálico (AVE).

2.4 QUANTO AO EMPREGO DE DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) CONVENCIONAL VERSUS DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) POR IMAGEM

Como já mencionado anteriormente, o doppler transcraniano (DTC) convencional é o método de escolha para a prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE) em pessoas com DF e o exame deve ser realizado e interpretado de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo estudo STOP.

As técnicas de doppler transcraniano (DTC) por imagem não foram investigadas nos estudos STOP. Entretanto, foram publicados alguns trabalhos científicos utilizando o doppler transcraniano (DTC) por imagem que procuraram avaliar e estabelecer possível correlação entre os achados com este método e os dados obtidos com o doppler transcraniano (DTC) convencional. Observou-se que as velocidades obtidas pelo doppler transcraniano (DTC) por imagem variaram desde valores semelhantes até valores 20 por cento mais baixos do que pelo doppler transcraniano (DTC) convencional e esta variação depende da correção do ângulo de insonação.

Desta forma, inexistem evidências científicas suficientes para se realizar qualquer recomendação de valores de corte para o doppler transcraniano (DTC) por imagem. Serviços e Instituições que só possuem doppler transcraniano (DTC) por imagem devem levar em consideração as diferenças de velocidades citadas na literatura. Alguns estudos clínicos fornecem equações de regressão para conversão das velocidades de fluxo sanguíneo do doppler transcraniano (DTC) por imagem em velocidades correspondentes no doppler transcraniano (DTC) convencional e, portanto, compatíveis com as utilizadas no estudo STOP. No entanto, deve ser lembrado que tais equações de regressão podem não se aplicar a todos os fabricantes de doppler transcraniano (DTC) por imagem. Recomenda-se que o método empregado doppler transcraniano (DTC) convencional ou doppler transcraniano (DTC) por imagem) deva ser citado no relatório de resultado do exame.

3 TRANSFUSÃO DE HEMÁCIAS E QUELAÇÃO DE FERRO

O regime de transfusão de hemácias a cada 3 a 6 semanas utilizando-se transfusão de troca ou exsanguineotransfusão parcial está indicado para os pacientes que apresentarem pelo menos 2 exames consecutivos de doppler transcraniano (DTC) com velocidade de fluxo sanguíneo cerebral (VSFC) média maior que 200 cm/s. Deve ser feita a fenotipagem do paciente para os sistemas Kell, JK, FY e MNS e, de acordo com as possibilidades de cada serviço, pode-se ampliar para os sistemas LE, P e LU. Utilizar sempre hemácias deleucotizadas e fenotipadas, a princípio, para os sistemas ABO, D, C, c, E, e, K. Recomenda-se que o tempo de armazenamento do concentrado de hemácias a ser transfundido seja de até 7 dias e negativo para a Hemoglobina (Hb) S. O paciente deve ser mantido com dosagem de Hemoglobina (Hb) máxima até 10g/dl e Hemoglobina (Hb) S pré-transfusional menor do que 50%.

A terapia de quelação de ferro está indicada para os pacientes submetidos a regime regular de transfusão simples que tenham recebido mais de vinte unidades de concentrado de hemácias e apresentam nível sérico de ferritina maior que 1.000 ng/mL (pelo menos duas determinações em condições basais) ou siderose hepática grau III ou IV por biópsia hepática ou concentração hepática de ferro maior ou igual a 4 mg de ferro/grama de peso seco por ressonância magnética. As alternativas terapêuticas incluem o deferasirox administrado por via oral e a deferoxamina por via subcutânea.

4 INDICAÇÃO DE HIDROXIUREIA

Embora o regime de transfusão de troca seja o método de escolha para a prevenção primária do acidente vascular encefálico (AVE) em pessoas com DF que tenham indicação de tal procedimento, a terapia com hidroxiuréia (HU) pode ser indicada nos casos em que não se consiga manter níveis de Hemoglobina (Hb)S abaixo de 50%; em casos de falta de adesão ao regime de transfusões de hemácias; em casos de aloimunização, nas situações de falta de sangue fenotipado; em casos de crianças sem acesso venoso.

5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA EM DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC) CONDICIONAL

Inexistem evidências científicas para se recomendar o uso de HU em pacientes com doppler transcraniano (DTC) condicional. Considerando a relativa escassez de dados relativos à administração de HU em pacientes com doppler transcraniano (DTC) condicional, não se recomenda, neste Protocolo, o uso desse medicamento nessa situação.

Quadro: Recomendações de periodicidade do doppler transcraniano

Resultado do DOPPLER TRANSCRANIANO (DTC)	VFSC (cm/s)	Periodicidade do Exame
Ausência de janela	---	Utilizar outro recurso de imagem para analisar o evento cerebrovascular
Dificuldade técnica por falta de cooperação	---	Repetir a cada 3 meses. Recomenda-se avaliação por outro examinador
Baixa VFSC	Menor que 70	Repetir após 1 mês
Normal	Menor que 170	Repetir uma vez por ano
Condicional baixo*	Entre 170 e 184	Repetir a cada 3 meses. No caso de resultados subsequentes normais, deve-se adotar a conduta do grupo normal.
Condicional alto*	Entre 185 e 199	Repetir após 1 mês. Em casos de exames inalterados, recomenda-se repetir a cada 3 meses. Em casos de dois exames alterados, recomenda-se discutir risco de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico.
Anormal	Maior ou igual a 200 - 219	Repetir após 1 mês. Caso o valor se mantenha ³ 200, recomenda-se discutir o risco de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico. Caso o resultado diminua para 170-199, recomenda-se repetição em 1 mês, se condicional alto (entre 185 e 199); ou em 6 meses, se condicional baixo (entre 170 e 184). Caso o resultado se normalize (< 170), recomenda-se repetição em 1 ano
	Maior ou igual a 220	Discutir risco iminente de ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO (AVE) e considerar regime transfusional crônico

DTC=Doppler Transcraniano; VFSC=velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; AVE=acidente vascular encefálico

6 Bibliografia consultada

1. Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie VC, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. Stroke. 1992; 23(8): 1073-1077.
2. Adams RJ; Brambilla D. Optimizing Primary Strocke Prevention in Sickle Cell. Adams RJ; McKie VC; Hsu L; Files B; Vichinsky E; Pegelow C et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. N Engl J Med. 1998; 339(1): 511.

3. Adams RJ, Ohene-Frempong K. Sickle Cell and the Brain. Hematology, 2001: 31-46.
4. Adams RJ. TCD in sickle cell disease: an important and useful test. Pediatr Radiol 2005; 35: 229-234.
5. Adams, PJ. Big strokes in small persons. Arch Neurol 2007;64(11):1567-1574. Anemia (STOP2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. N Engl J Med. 2005; 353(26): 2769-78.
6. Bernaudin F, Verlhac S, Coïc L, Lesprit E, Brugières P, Reinert P. Long-term follow-up of pediatric sickle celldisease patients with abnormal high velocities on transcranial Doppler. Pediatr Radiol 2005; 35: 242-248.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 1.391/GM, de 16 de agosto de 2005. Art. 1º Instituir, no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS, como diretrizes para a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias.DOU No. 1391, de 16 de Agosto de 2005.
8. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev bras hematol hemoter, 2007; 29(3): 204-206.
9. Goldstein LB, Adams RJ, Becker K, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. Stroke. 2001; 32(1): 280-299.
10. Hankins J, Hinds P, Day S, Carroll Y, Li CS, Garvie P, Wang W. Therapy preference and decision-making among patients with severe sickle cell anemia and their families. Pediatr Blood Cancer 2007; 48:705-710.
11. Katz ML, Smith-Whitley K, Ruzek SB, Ohene-Frempong K. Knowledge of stroke risk, signs of stroke, and the need for stroke education among children with sickle cell disease and their caregivers. Ethn Health. 2002; 7(2): 115-23.
12. Kwiatkowski JL, Zimmerman R, Greenbaum B, Ohene-Frempong K. Stroke and elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery in sickle cell disease. J Pediatr Hematolol Oncol 2004; 26: 323-326.
13. Lobo CLC; Cançado RD; Leite ACCB; Anjos ACM; Pinto ACS; Matta APC et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. Rev bras hematol hemoter, 2011; 33(1): 43-48.
14. McCarville MB, Goodin GS, Fortner G, Day SW, Li C, Adams RJ & Wang WC. Evaluation of a comprehensive transcranial Doppler screening program for children with sickle cell anemia. Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 818-821.
15. Morris C. Mechanisms of Vasculopathy in Sickle Cell Disease and Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 2008: 177-185.
16. National Heart, Lung, and Blood Institute. Clinical alert: periodic transfusions lower stroke risk in children with sickle cell anemia. http://www.nlm.nih.gov/databases /alerts/sickle97.html.
17. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998; 91(1): 288-294.
18. Pegelow CH, Adams RJ, McKie VC, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. J Pediatr. 1995; 126(6): 896-899.
19. Platt O, Brambilla DJ, Rosse WF et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med 1994; 330:1639-1644.
20. Quinn CT, Lee NJ, Shull EP, Ahmad N, Rogers ZR, Buchanan GR. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell anemia: a study of the Dallas Newborn Cohort. Blood 2008; 111(2): 544-5448.
21. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. Lancet Neurol 2006; 5: 501-512.
22. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Keman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. Pediatrics, 1988; 81(6): 749-755.
23. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. Curr Opin Hematol 2007; 14: 191197.
24. Zago MA. Considerações gerais sobre as doenças falciformes. In: Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, org.), 2002; pp. 9-11, Brasília: Ministério da Saúde.

Protocolo de Uso

PALIVIZUMABE PARA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Portaria SAS/MS nº 522, de 13 de maio de 2013.

1 INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos das infecções que acometem o trato respiratório inferior entre lactentes e crianças menores de 2 anos de idade, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade. Lactentes com menos de seis meses de idade, principalmente prematuros, crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatas são a população de maior risco para desenvolver infecção respiratória mais grave, necessitando de internação por desconforto respiratório agudo em 10% a 15% dos casos. Nesta população, as condições associadas ao desenvolvimento de doença grave são decorrentes do sistema imune imaturo, reduzida transferência de anticorpos maternos e menor calibre das vias aéreas; acrescidos da baixa reserva energética, freqüente desmame precoce, anemia, infecções de repetição e uso de corticóides, tornando-se mais suscetíveis à ação do VSR.

A prematuridade é um dos principais fatores de risco para hospitalização pelo VSR. Em prematuros com menos de 32 semanas de idade gestacional, a taxa de internação hospitalar é de 13,4% (IC95% 11,8-13,8%); esta taxa de hospitalização decresce com o aumento da idade gestacional. A presença de malformações cardíacas está relacionada a uma maior gravidade e taxas de hospitalização maiores em caso de infecções causadas pelo VSR. A hiper-reatividade vascular pulmonar e a hipertensão pulmonar são responsáveis pela gravidade do quadro. A taxa de admissão hospitalar nesses quadros é de 10,4%, com maior necessidade de internação em terapia intensiva e ventilação mecânica – 37% vs 1,5%, ($p<0,01$) e mortalidade de 3,4% comparada a uma taxa de 0,5% na população previamente sadia.

A Doença Pulmonar Crônica da Prematuridade (DPCP) é uma condição na qual uma injúria pulmonar se estabelece num pulmão imaturo, o que leva à necessidade de suplementação de oxigênio e outras terapias medicamentosas; muitos estudos demonstram uma maior susceptibilidade de crianças com DPCP em desenvolver infecções graves pelo VSR, nesta situação a taxa de internação hospitalar atinge 17%. Estudos prospectivos têm demonstrado que a infecção de trato respiratório inferior no inicio da vida eleva em 25% a 80% a ocorrência de asma e hiper-reatividade brônquica comparada a grupo controle, até 11 anos mais tarde.

O VSR atinge o trato respiratório através do contato íntimo de pessoas infectadas ou através de superfícies ou objetos contaminados. A infecção ocorre quando o material infectado atinge e penetra o organismo através da membrana mucosa dos olhos, boca e nariz ou pela inalação de gotículas derivadas de tosse ou espirro. O tempo de sobrevida do VSR nas mãos é de menos de 1 hora, no entanto, em superfícies duras e não porosas (como, por exemplo, o estetoscópio), pode durar até aproximadamente 24 horas. O período de incubação da doença respiratória é de quatro a cinco dias, o vírus se replica em nasofaringe e o período de excreção viral pode variar de 3-8 dias até 3-4 semanas em recém-nascidos. A ocorrência de surtos de infecção por VSR pode ocorrer na comunidade como também no ambiente hospitalar. A ocorrência de surtos de infecção por VSR em serviços de saúde pode ocorrer a partir da infecção ou colonização de pais, visitantes e profissionais da saúde como médicos e enfermeiros que cuidam de crianças com infecção por VSR, que passam a funcionar como agentes de transmissão do vírus no ambiente hospitalar.

A infecção caracteriza-se fundamentalmente por seu caráter sazonal predominante no inverno e início

Consultores: Roseli Calil, Ione Maria Melo Fonseca, Paulo Vicente Bonilha Almeida, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ricardo de March Ronsoni, Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

da primavera e com duração de cerca de 4 a 6 meses, dependendo das características de cada país ou região. No Hemisfério Sul, o período de sazonalidade do VSR normalmente começa em maio e dura até setembro, mas a atividade do vírus pode começar antes ou persistir mais tempo em uma comunidade.

No Brasil, há relatos referentes à sazonalidade das infecções pelo VSR em vários estados, evidenciando diferenças no padrão de circulação do vírus nas principais regiões do País. Dados oficiais do sistema de vigilância epidemiológica para influenza demonstram picos de circulação do VSR entre os meses de janeiro a junho nos últimos cinco anos. Estudos que abordam a prevalência e circulação de VSR em crianças com doenças respiratórias agudas em diferentes estados brasileiros apontam uma maior circulação desse vírus nos meses de abril a maio nas regiões Sudeste, Nordeste e Centro-Oeste. No Sul, o pico de VSR ocorre mais tardiamente, entre junho e julho, concomitantemente com a estação do vírus da influenza. No estado do Rio Grande do Sul, o período de sazonalidade da circulação do VSR se estende durante os meses de maio a setembro de cada ano. Na região norte o VSR circula especialmente no primeiro semestre, no período de chuva intensa na região, com pico de ocorrência no mês de abril.

Algumas características especiais como a sazonalidade, imunidade não permanente, presença de dois sorotipos diferentes e ausência de anticorpos específicos fazem com que o VSR esteja associado à doença de maior morbidade em populações de alto risco. Nesse sentido é fundamental que sejam instituídas medidas de prevenção desta infecção.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) incorporou o palivizumabe para a prevenção da infecção grave associada ao vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com idade gestacional de até 28 semanas e crianças com até 2 anos de idade e com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita, conforme protocolo de uso elaborado pelo Ministério da Saúde.

2 PREVENÇÃO DA INFECÇÃO PELO VSR

2.1 MEDIDAS GERAIS

Cuidados básicos para reduzir a transmissibilidade do VSR:

- Higienizar as mãos antes e após contato com pacientes;
- Limitar o contato com pessoas infectadas;
- Intensificar os cuidados de higiene pessoal;
- Orientar os familiares quanto à importância da higienização correta das mãos;
- Fazer desinfecção das superfícies expostas às secreções corporais;
- Isolar pacientes hospitalizados com suspeita de infecção por VSR;
- Cuidados com pacientes que fazem parte dos grupos de risco;
- Evitar locais com aglomeração de pessoas, inclusive creches, nos meses de maior incidência da doença;
- Evitar exposição passiva ao fumo dos pais e familiares;
- Vacinar contra Influenza crianças a partir dos 6 meses de vida até 2 anos de acordo com o Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde.

2.2 MEDIDAS PARA CONTROLE DA TRANSMISSÃO HOSPITALAR

- Lavar as mãos antes e após contato com qualquer paciente ou material biológico e equipamentos ligados ao paciente;
- Identificar precocemente os suspeitos e instituir as precauções de contato;
- Utilizar preferencialmente quarto privativo, porém na impossibilidade de quarto privativo, utilizar incubadora como barreira para acomodar recém-nascido com suspeita ou caso confirmado de infecção viral;
- Manter precauções de contato para todos os pacientes com doença por VRS, confirmada ou suspeita, que incluem: lavagem das mãos antes e após contato com o paciente e seus pertences, uso de luvas e avental para manipulação do recém-nascido, uso de máscara e óculos de proteção de acordo com a possibilidade de contato direto com secreções e aerossolização de partículas, como por exemplo, durante aspiração de vias aéreas, proibir a entrada de visitantes com infecção do trato respiratório e afastar profissionais da saúde, com infecção do trato respiratório dos cuidados com recém-nascidos e lactentes.

2.3 MEDIDAS PREVENTIVAS PASSIVAS

A imunização passiva pode ser obtida com a utilização de imunoglobulinas policlonal e monoclonal. O anticorpo monoclonal humanizado palivizumabe tem-se mostrado eficaz na prevenção das doenças graves pelo VSR por apresentar atividade neutralizante e inibitória da fusão contra este vírus. A administração mensal do palivizumabe durante a sazonalidade do VSR reduziu de 45% a 55% a taxa de hospitalização relacionada à infecção por este vírus. Observou-se também que, entre as crianças internadas, o tratamento prévio com palivizumabe diminuiu significativamente o número de dias de hospitalização e o número de dias com necessidade aumentada de oxigênio.

3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A incorporação do palivizumabe foi aprovada pela CONITEC para a prevenção da infecção pelo VSR de acordo com os seguintes critérios:

- Crianças com menos de 1 ano de idade que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas;
- Crianças com até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

4 APRESENTAÇÃO, PREPARAÇÃO, CONSERVAÇÃO E USO

O palivizumabe é comercializado no Brasil em caixa com 1 frasco de 100 mg na forma de pó liofilizado estéril para reconstituição e 1 ampola de diluente com 1,0 mL de água para injetáveis. Contém na sua formulação os excipientes histidina, glicina e 5,6% de manitol. Cada 1 mL da solução reconstituída com 1,0 mL de água para injetáveis contém 100 mg de palivizumabe.

O palivizumabe deve ser reconstituído somente com a água estéril para injetáveis que vem com o produto e não deve ser misturado a outro(s) medicamento(s) ou outro(s) tipo(s) de diluente.

O palivizumabe deve ser armazenado, na embalagem original do produto, sob refrigeração, entre 2º a 8ºC, não devendo ser congelado, mantendo-se assim próprio para o consumo dentro do prazo de validade indicado pelo fabricante. Após a reconstituição, as doses devem ser administradas até seis horas. Deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular (IM), utilizando técnica asséptica.

Para prevenir transmissão de doenças infecciosas, devem ser utilizadas seringas e agulhas descartáveis e de uso único, ou seja, não se reutilizando qualquer dos materiais utilizados na injeção.

Preparação para administração de palivizumabe:

a) Higienizar as mãos no início do preparo e, se necessário, mais vezes durante o procedimento;
b) Para reconstituir o medicamento, remover o lacre do frasco e limpar a tampa de borracha com álcool a 70% ou equivalente;
c) Adicionar lentamente 1,0 mL de água para injetáveis ao frasco e, então, homogeneizar a solução lentamente para evitar formação de espuma, com movimentos rotatórios por 30 segundos. Não agitar;
d) Deixar o palivizumabe reconstituído em repouso, em temperatura ambiente, por, no mínimo, 20 minutos, até que a solução fique límpida. A solução reconstituída deve ter aspecto límpido a levemente opalescente;
e) O palivizumabe reconstituído deve ser administrado até 6 horas após a reconstituição; durante este período, caso alguma dose não tenha sido usada, armazenar em geladeira devidamente identificado na temperatura de 2°- 8°C.

Nota – Visando à otimização do uso, considerar sempre o compartilhamento do medicamento, respeitando-se o fracionamento de doses de acordo com a posologia preconizada por paciente e utilizando técnica asséptica de diluição e fracionamento e respeitando as normas de armazenamento pós-diluição.

5 POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

O palivizumabe deve ser usado sob a orientação, prescrição e supervisão de um médico. A administração deste medicamento deve ser feita somente por pessoa experiente na aplicação de forma injetável de medicamentos.

A posologia recomendada de palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, administrados uma vez por mês durante o período de maior prevalência do VSR previsto na respectiva comunidade, no total de, no máximo, cinco aplicações mensais consecutivas, dentro do período sazonal, que é variável em diferentes regiões do Brasil.

A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR e as quatro doses subseqüentes devem ser administradas com intervalos de 30 dias durante este período no total de até 5 doses. Vale ressaltar que o número total de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando, assim, de 1 a 5 doses, não se aplicando após o período de sazonalidade do VSR.

A administração de palivizumabe deverá ser feita em recém-nascidos ou crianças que preenchem um dos critérios de inclusão estabelecidos neste Protocolo, inclusive para as que se encontram internadas, devendo neste caso ser administrado no ambiente hospitalar e respeitado o intervalo de doses subseqüentes intra-hospitalar e pós-alta hospitalar. Infecção aguda ou doença febril moderadas a graves podem ser motivos para atraso no uso do palivizumabe, a menos que, na opinião do médico, a suspensão do uso deste medicamento implique risco maior. Uma doença febril leve, como infecção respiratória leve do trato superior, normalmente não é motivo para adiar a administração do palivizumabe.

A interrupção do tratamento com o palivizumabe não causa efeitos desagradáveis, porém cessará o efeito do medicamento. Caso isto ocorra, poderá (ão) ser administrada(s) a(s) dose(s) subseqüente(s), sem ultrapassar o período da sazonalidade para VSR, mantendo, caso falte mais de uma dose dentro deste período, o intervalo de 30 dias entre elas.

O palivizumabe deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular (IM), com técnica asséptica; de preferência na face anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser utilizado rotineiramente como local de administração devido ao risco de dano ao nervo ciático. A injeção deve ser de, no máximo, 1 mL da solução reconstituída, e volume superior a 1 mL deve ser dividido e aplicado em diferentes grupos musculares, com injeções também de, no máximo, 1 mL por grupo.

6 Efeitos adversos e interações medicamentosas

O palivizumabe não deve ser utilizado em crianças com histórico de reação anterior grave à sua aplicação ou a qualquer de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados. As reações adversas mais comuns são: infecções do trato respiratório superior, otite média, rinite, faringite, erupção cutânea e dor no local da injeção.

Reações alérgicas, incluindo muito raramente a anafilaxia, foram relatadas após a administração de palivizumabe. Medicamentos para o tratamento de reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, devem estar disponíveis para uso imediato, acompanhando a administração de palivizumabe.

Se uma reação grave de hipersensibilidade ocorrer, a terapia com palivizumabe deve ser suspensa. Assim como outros agentes administrados em crianças, se uma reação de hipersensibilidade moderada ocorrer deve-se ter cautela na re-administração de palivizumabe. Como com qualquer injeção intramuscular, o palivizumabe deve ser administrado com cuidado a pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação.

Não foram identificados eventos clínicos significantes resultantes da administração de doses tão altas quanto 22 mg/kg a pacientes pediátricos. Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa, porém até o momento não foram descritas interações com outros medicamentos, alimentos ou exames laboratoriais. Como o anticorpo monoclonal é específico para VSR, não se espera que o palivizumabe interfira com a resposta imunológica às vacinas, incluindo vacinas de vírus vivos.

7 Responsabilidades de atendimento e encaminhamento

Para a administração de palivizumabe, dever-se-á contar com estrutura física adequada: área para recepção e atendimento das crianças; área de preparo da medicação com pia para higienização das mãos; espaço físico para armazenamento do medicamento em geladeira contendo termômetro para controle de temperatura de 2º-8°C; e insumos para administração, como agulhas (20 x 5,5 e 25 x 7) e seringas de 1 mL descartável, compressas de álcool a 70% para anti-sepsia da pele. Deverá ter protocolo escrito e equipe treinada para atendimento de reações adversas como choque anafilático, assim como material e medicamentos para esta finalidade. Além de estrutura física e recursos materiais, é necessário equipe de saúde formada por médico, enfermeiro ou técnico enfermagem com supervisão de um enfermeiro e um profissional técnico administrativo responsável pelo agendamento, recepção dos clientes e registro das informações. A equipe deverá manter o

registro das informações referente ao agendamento, doses recebidas por paciente com registro de lote do medicamento utilizado garantindo a rastreabilidade. Para a boa conservação do medicamento seguir as recomendações do manual da Rede de Frio http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manu_rede_frio.pdf. Embora o palivizumabe não se trate de uma vacina, e sim de um anticorpo monoclonal, é importante organizar o processo de trabalho observando os Aspectos Técnicos e Administrativos da Atividade de vacinação http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/aspectos_tecnicos.pdf.

A indicação da administração de palivizumabe de acordo com os critérios estabelecidos neste Protocolo é de inteira responsabilidade do médico que acompanha a criança. Para recém-nascidos e crianças internadas em hospitais no período da sazonalidade do VSR que preenchem os critérios estabelecidos neste Protocolo, o médico deverá prescrever a dose a ser administrada durante a internação, anotar a(s) dose(s) aplicada(s) na Caderneta da Criança e orientar por escrito a aplicação da(s) dose(s) subseqüente(s) com intervalo de 30 dias no total de até 5 doses, sem ultrapassar o período da sazonalidade do VSR.

Com objetivo de otimizar o uso do medicamento, procurar agendar um grupo de crianças que tenham indicação de uso para que recebam palivizumabe no mesmo dia. Desta forma, as 100 mg de um 1 frasco-ampola diluído de forma asséptica poderá ser fracionada de forma segura em múltiplas doses de acordo com o peso das crianças e administrada até 6 horas pós diluição evitando desta forma desperdício do produto.

No momento da alta hospitalar, o profissional da saúde deverá orientar o responsável pela criança os benefícios do palivizumabe, assim como seus efeitos adversos, os cuidados a serem realizados na prevenção de infecções respiratórias no domicilio e, se for o caso, a importância da continuidade do recebimento da(s) dose(s) faltante(s), ambulatorialmente ou em hospital-dia. Informar aos pais ou responsáveis qual é o estabelecimento de saúde credenciado pela respectiva secretaria estadual de saúde para a administração de palivizumabe e quais são as providências necessárias de forma a garantir de forma ágil o acesso ao medicamento, em momento oportuno, para crianças residentes nos diversos municípios do país.

8 Referências bibliográficas

1. ABBOTT. Bula do Synagis – Palivizumabe. Disponível em: http://www.abbottbrasil.com.br/abbott/upload/bulario/1326737800bu_08_synagis_jun_11_dem.doc.pdf?PHPSESSID=4o70p5l5mo5kqgcab4ithvau91. Acessado em 15/03/2013.
2. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. In: Peter G, ed. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: 443.
3. Carbonell-Estrany X, Quero J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. Pediatr Infect Dis J. 2001;20(9):874-879.
4. Carpenter TC, Stenmark KR. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(suppl 1):S33-S40.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Respiratory and Enteric Viruses Branch. Disponível na Internet via www. URL em 21 de janeiro, 2005: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/rsvfeat.htm.
6. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and Respiratory Syncytial Virus immune globulin intravenous for the prevention of Respiratory Syncytial Virus infections. Pediatrics. 2003; 112:1442-6.
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. Palivizumabe prophylaxis reduces hospitalization due to VSR in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr.2003; 143:532-40.
8. Goldman DA. Epidemiology and Prevention of Pediatric Viral Respiratory Infections in Health-Care Institutions. Emerging Infectious Diseases 2001; Vol 7, nº 2: 249-253.
9. Lamarão LM, Ramos FL, Melo WA et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil BMC Infectious Diseases 2012, 12:119 http://www.biomedcentral.com/1471-2334/12/119/prepub, acessado em 24/04/2013.
10. Mac Donald NE, Hall CB, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. N Engl J Med. 1982;307:397-400.

11. Manual de Rede de Frio / elaboração de Cristina Maria Vieira da Rocha et al. - 3. ed. - Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde; 2001. 80p. il. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manu_rede_frio.pdf, acessado em 24/03/2013.
12. Ministério da Saúde-Funasa. Aspectos Técnicos e Administrativos da Atividade de Vacinação agosto/2001: pág. 49-116. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/aspectos_tecnicos.pdf acessado em 24/03/2013.
13. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão de Incorporação de Tecnologias para o SUS – CONITEC. Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Dezembro de 2012. 32 pg. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Palivizumabe_Virussincicial_final.pdf
14. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil 2000-2010. Braz J Infect Dis.2013 Jan-Feb;17(1) 62-8.
15. Pedraz C,Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J et al. Effect of palivizumabe prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalization in premature infants. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(9):823-7.
16. Riccetto AGL, Ribeiro JD, Silva MTN, Almeida RS, Arns CW, Baracat ECE. Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Tract Disease: Incidence and Associated Risks. The Brazilian Journal of Infectious Diseases 2006;10(5):357-361.
17. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Resolução SS - SP Nº 249, de 13 de julho de 2007. Norma técnica relativa às diretrizes para a prevenção da infecção pelo virus sincicial respiratório – VSR. Disponível na Internet via www. URL em 19 de fevereiro de 2008. http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=LegislacaoBusca&nota=404.
18. Silva CA. Infecções Virais na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal in: Diagnóstico e Prevenção de IRAS em Neonatologia; 2ª Edição revisada e ampliada. Associação Paulista de Epidemiologia e Controle de Infecção - APECIH 2011; Capitulo 7:191-208.
19. Simões EAF et al. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(2): 256-262.
20. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes para o Manejo da Infecção Causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf. Acessado em: 14/03/2013.
21. Straliotto SM et al. Viral etiology of acute respiratory infectios among children in Porto Alegre, RS, Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2002; 35(4):283-91.
22. The Impact-VSR Study Group. Palivizumab, a humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatrics. 1998; 102 (3): 531-7.
23. The PREVENT study group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. Pediatrics. 1997; 99:93-99.
24. University of Calgary. Techinical report. A population-based study assessing the impact of palivizumabe of a prophylaxis program with palivizumabe on outcomes and associated health care resource utilization in infants at high risk of severe respiratory syncytial virus infection. April, 2004.
25. Vieira RA, Diniz EMA, Vaz FAC. Clinical and laboratory study of newborns with lower respiratory tract infection due to respiratory viruses. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003;13 :341-50.
26. Vieira S, Giglio AE, Miyao et al. Sazonalidade do vírus respiratório sincicial na cidade de São Paulo, SP. Pediatria. 2002; 24(1/2):73-4.
27. Vieira SE et al. Clinical Patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. Rev. Inst. Med Trop S Paulo. 2001; 43(3):125-131.

MODELO DE FICHA DE SOLICITAÇÃO DE PALIVIZUMABE
IDENTIFICAÇÃO DE ESTABELECIMENTO DE SAÚDE SOLICITANTE

NOME DO ESTABELECIMENTO:		
CNES:		
NOME DO PACIENTE:		
ENDEREÇO:		
CEP:	MUNICÍPIO:	UF:
CNS:	DATA DE	SEXO: M ☐ F ☐
NOME DA MÃE:		
TELEFONE: DDD ( )		CELULAR: DDD ( )
Informações Complementares		
IDADE GESTACIONAL POR OCASIÃO DO NASCIMENTO: semanas		
GESTAÇÃO: Única ☐ Múltipla ☐		
PESO DE NASCIMENTO: g		ESTATURA DE NASCIMENTO: CM
TIPO DE PARTO: Normal ☐ Cesárea ☐ Fórceps ☐		
APGAR 1':	APGAR 5':	Criança internada ( ) Sim ( ) Não
DATA DA ALTA: _____/_____/_____		
PESO ATUAL: g		

MENOR DE UM ANO DE IDADE, QUE NASCEU PREMATURO COM IDADE GESTACIONAL MENOR OU IGUAL A 28 SEMANAS:	SIM ☐	NÃO ☐
MENOR DE DOIS ANOS, PORTADOR DE DOENÇA PULMONAR CRÔNICA DA PREMATURIDADE:	SIM ☐	NÃO ☐
TERAPÊUTICA NOS ÚLTIMOS SEIS MESES:		
oxigênio	SIM ☐	NÃO ☐
broncodilatador	SIM ☐	NÃO ☐
diurético	SIM ☐	NÃO ☐
corticóide inalatório	SIM ☐	NÃO ☐
MENOR DE DOIS ANOS COM CARDIOPATIA CONGÊNITA CIANÓTICA:	SIM ☐	NÃO ☐
MENOR DE DOIS ANOS COM CARDIOPATIA E HIPERTENSÃO PULMONAR GRAVE OU EM TRATAMENTO PARA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA (ICC):	SIM ☐	NÃO ☐

Recebeu alguma dose de palivizumabe intra-hospitalar?

( ) Não ( ) Sim Número de doses:_____ Data da ultima dose ____/____/____

Dados do Solicitante		
NOME DO PROFISSIONAL SOLICITANTE:		
CRM:	CPF:	E-MAIL:
TELEFONE: DDD ( )		CELULAR: DDD ( )
Data: _____ Assinatura e Carimbo		
Autorização		
☐ Autorizo a liberação do palivizumabe para aplicação na Unidade Responsável_____ ☐ Não autorizo a liberação do palivizumabe ☐ Por não atender a critério estabelecido (Portaria SAS/MS de _____/_____/2013) ☐ Por falta de informações necessárias para análise da solicitação		
Data:	_____ Assinatura e Carimbo do Médico Autorizador	

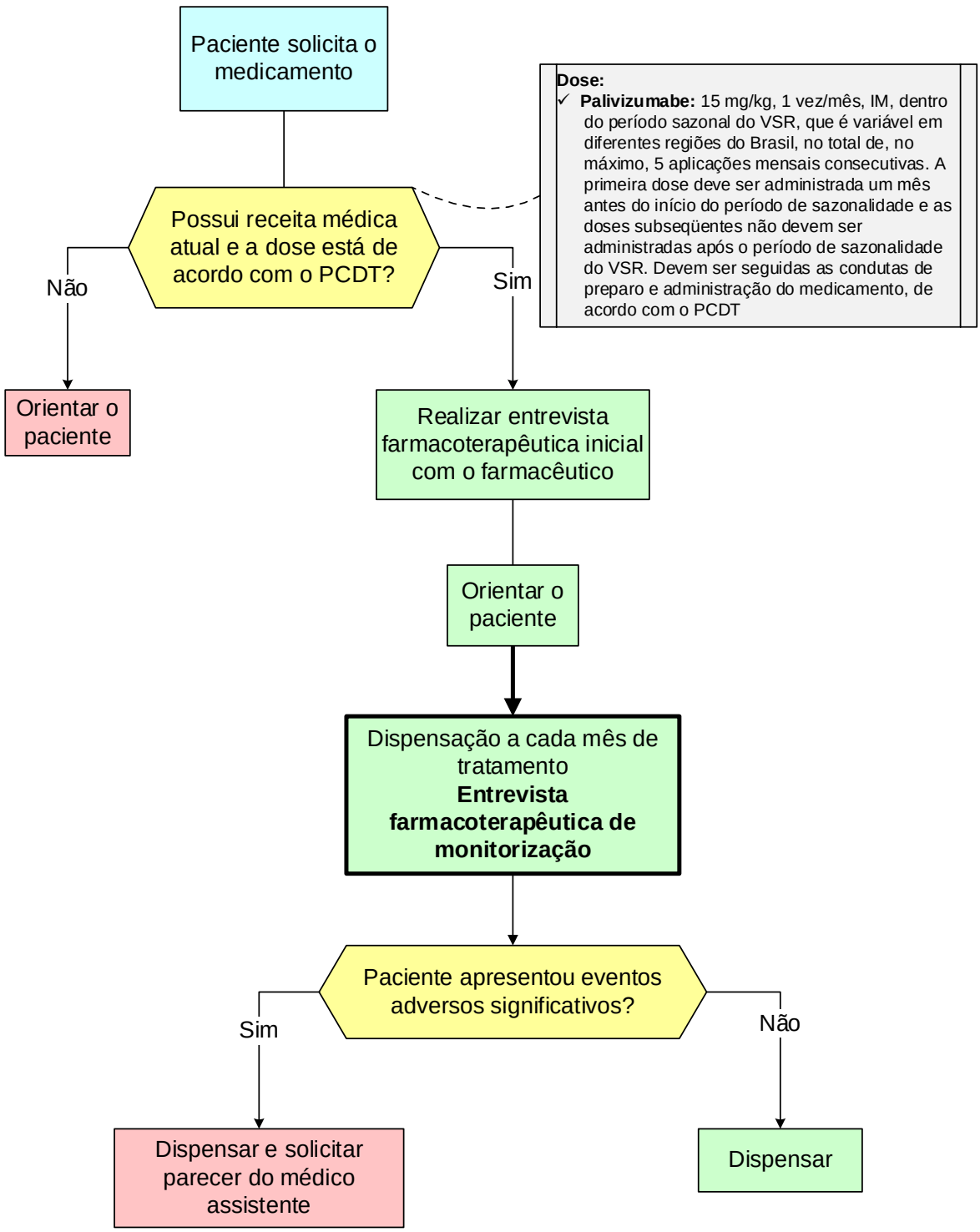
DOCUMENTOS NECESSÁRIOS PARA SOLICITAÇÃO DE PALIVIZUMABE:

I. RN ou criança internada e que preenche critério de uso: relatório médico com justificativa da solicitação assinado por médico que atende o paciente.

II. Solicitação de doses pós-alta hospitalar:

1. Cópia da certidão de nascimento, comprovante de residência e do cartão SUS, para todos que preenchem critério de uso;
2. Pacientes prematuros anexar também cópia do relatório de alta hospitalar do berçário e informar doses já realizadas internados/anotar também no cartão da criança;
3. Pacientes cardiopatas anexar cópia do relatório médico com a descrição da cardiopatia, o grau de hipertensão pulmonar e os medicamentos utilizados.

Fluxograma de Dispensação de Palivizumabe
Prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório



Ficha Farmacoterapêutica
Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório

1 Dados do paciente

Nome:_____
CNS:_____RG:_____
DN:____/____/_____ Idade:_____Peso:_____Altura:_____Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço:_____
Telefones:_____

Médico assistente:_____CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.2 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.3 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____
☐ não

3 Monitorização do tratamento

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.1.1

3.1.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV.
Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes causadores de infecções do trato respiratório inferior (tais como bronquiolites e pneumonias), ocorrendo principalmente entre prematuros e crianças menores de 2 anos de idade (crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatas) durante certos períodos do ano (no inverno e início da primavera).

2 Medicamento

- Este medicamento previne a infecção pelo vírus sincicial respiratório. O uso mensal do palivizumabe durante os períodos do ano de maior risco de contaminação reduz de 45% a 55% a taxa de hospitalização relacionada à infecção por este vírus e, também diminui o número de dias de hospitalização.

3 Administração do medicamento

- O palivizumabe deve ser usado sob a orientação, prescrição e supervisão de um médico. A administração deste medicamento deve ser feita somente por pessoa experiente na aplicação de forma injetável de medicamentos.
- Após a reconstituição, as doses devem ser administradas até seis horas. Deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular (IM), utilizando técnica asséptica.

4 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, sendo as mais comuns infecções do trato respiratório superior, infecção no ouvido (otite média), rinite, faringite, lesão na pele, dor no local da injeção.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.

5 Uso de outros medicamentos

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

6 Cuidados básicos para reduzir a transmissão do VSR

- Lave as mãos antes e após contato com pacientes infectados.
- Evite o contato com pacientes infectados.
- Intensifique os cuidados de higiene pessoal.
- Faça desinfecção das superfícies expostas às secreções corporais.
- Evite locais com aglomeração de pessoas, inclusive creches, nos meses de maior incidência da doença.
- Evite exposição passiva ao fumo dos pais e familiares.
- Vacine contra Influenza crianças a partir dos 6 meses de vida até 2 anos de acordo com o Programa Nacional de Imunização do Ministério da Saúde.

7 EM CASO DE DÚVIDAS

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

Protocolo de Uso

TALIDOMIDA NA DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO

Portaria SAS/MS nº 298, de 21 de março de 2013 – Anexo I.

1 INTRODUÇÃO

A doença enxerto contra hospedeiro (DECH) é uma das principais complicações dos pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-Alo).

Essa doença pode ser classificada em aguda e crônica. A DECH aguda é uma síndrome caracterizada por uma tríade de *rash* cutâneo, icterícia e diarreia.

A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica é um distúrbio aloimunológico secundário ao transplante de células-tronco hematopoiéticas e tem características de doenças autoimunes e de doenças do colágeno. Ocorre normalmente após 100 dias de transplante. Pode acometer virtualmente qualquer órgão, porém as manifestações mais comuns envolvem pele, unhas, couro cabeludo, boca, olhos, genitália, trato gastrointestinal, fígado, pulmão, músculos, fascia, articulações, sistema hematopoiético e sistema imune. Leva, ainda, a imunossupressão. É a principal causa de morbidade e mortalidade não relacionado a recaída pós-transplante.

O tratamento da DECH crônica, na forma leve, é baseado em tratamento tópico e medidas de suporte. Reserva-se o tratamento sistêmico, baseado em imunossupressão, para as formas moderada e grave, com taxa de resposta em torno de 50%.

A Talidomida é um agente imunomodulador de mecanismos não totalmente conhecidos, porém claramente diferentes de corticosteroides, inibidores de calcineurina, antagonistas de folato, macrolídeos e anticorpos monoclonais.

Para pacientes refratários à terapia convencional de primeira linha, estudos de fase II demonstram que a associação de Talidomida leva a resposta global entre 20% e 70% e sobrevida em torno de 75%.

Por outro lado, o papel da Talidomida nos esquemas de profilaxia é deletério, levando a maior incidência de doença crônica e a impacto negativo em sobrevida global, atribuído a efeito negativo no estabelecimento de tolerância imunológica. Da mesma forma, estudos de fase III não demonstraram benefício de se associar a Talidomida ao tratamento de primeira linha de doença do enxerto contra hospedeiro crônica, assim como não se demonstrou atividade para tratamento da forma aguda dessa doença.

2 CLASSIFICAÇÃO CID-10

- T86.0 Rejeição a transplante de medula óssea (incluindo doença ou reação do enxerto contra o hospedeiro).

3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

3.1 DOENÇA ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO AGUDA

O diagnóstico é clínico. Em trato gastrointestinal alto, é necessária comprovação por biópsia e exame histopatológico. Quando há acometimento de trato gastrointestinal baixo, recomenda-se a biópsia a fim de descartar outras causas, como reativação de CMV (citomegalovírus). A graduação clínica é feita de I a IV, baseada nas alterações cutâneas e no comprometimento hepático e gastrintestinal, conforme o Quadro 1.

Consultores: Luis Fernando da Silva Bouzas, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

Quadro 1 - Diagnóstico e graduação da doença contra o hospedeiro aguda

	Pele (*rash* maculopapular)	Fígado (dosagem de bilirrubina)	Trato gastro intestinal (diarreia)
Grau I	Menos de 50% da superfície corporal		
Grau II	Mais de 50% da superfície corporal	2,0 - 3,0 mg/dL	Entre 500 e 1.000 mL/dia (ou entre 30 e 60 mL/kg/ dia) (ou náusea/vômitos com biópsia de estômago/duodeno confirmando DECH)
Grau III		3,1 - 15,0 mg/dL	Acima de 1.000 mL (ou maior que 60 mL/kg/dia)
Grau IV	Eritroderma generalizado com bolhas e descamação	Acima de 15,0 mg/dL	Dor abdominal grave com ou sem íleo paralítico

3.2 Doença enxerto contra hospedeiro crônica

O diagnóstico é baseado em manifestações clínicas. Os sinais e sintomas podem acometer virtualmente qualquer órgão, porém os mais comumente acometidos são: pele, unhas, boca, olho, genitália, trato gastrointestinal, fígado, pulmão, músculos, fascia e articulações.

Recentemente, o Consenso do NIH para o diagnóstico de doença do enxerto contra hospedeiro crônica (Quadro 2) definiu, para cada órgão: (1) sinais diagnósticos, i.e., qualquer um desses sinais, quando presente, é suficiente para o diagnóstico; (2) sinais distintivos, que deve ser confirmado por biópsia ou outro teste relevante, como, por exemplo, o teste de Schirmer; (3) outras alterações, não específicas, que podem ser consideradas como parte da sintomatologia da doença caso o diagnóstico seja confirmado; e (4) alterações comuns às formas agudas e crônicas, i.e., que ocorrem tanto em doença do enxerto crônica quanto aguda.

Quadro 2 - Sinais e sintomas de doença do enxerto contra hospedeiro

Órgão	Diagnóstica	Distintiva	Outras, não específicas	Comuns a DECH crônica e aguda
Pele	Poiquilo derma Líquen-plano símile Lesões escleróticas	Despigmentação	Alteração do suor Hipopigmentação Hiperpigmentação	Eritema Rash maculopapular Prurido
Unha	Distrofia Fendas longitudinais Unhas quebradiças			
Couro cabeludo		Alopecia	Cabelo branco precoce	
Boca	Líquen-plano símile	Xerostomia		Mucosite
Olho		Olho seco Ceratoconjuntivite sicca	Fotofobia Blefarite	
Genitália	Líquen-plano símile	Erosão Fissura Úlcera		
Trato Gastrointestinal	Estenose do esôfago		Insuficiência pancreática exócrina	Náusea/ Vômitos Anorexia Perda de peso

Órgão	Diagnóstica	Distintiva	Outras, não específicas	Comuns a DECH crônica e aguda
Fígado				Dosagens de bilirrubina ou fosfatase alcalina e de AST/TGO ou ALT/TGP acima de duas vezes o limite normal
Pulmão	Bronquiolite obliterante			Bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP).
Músculo, Fascia e Articulações	Fascíite Rigidez articular secundária a esclerose	Miosite Polimiosite	Edema Câimbras Artralgia Artrite	
Hematopoiético e Imune			Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipogamaglobulinemia Hipergamaglobulinemia Autoanticorpos	
Outros			Neuropatia periférica Miastenia gravis Ascite Derrame pleural Derrame pericárdico	

4 Critérios de inclusão

- Pacientes do sexo masculino;
- Pacientes do sexo feminino em idade não reprodutiva;
- Pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que estejam usando dois ou mais métodos contraceptivos por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e com teste de gravidez negativo pré-início de tratamento. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento;
- Pacientes com diagnóstico de doença enxerto contra hospedeiro crônica refratária à terapêutica padrão.

5 Critérios de exclusão

- Pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos ou que estejam grávidas ou que tenham intenção de engravidar;
- Pacientes com neuropatia periférica grau II ou maior;
- Pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade;
- Pacientes com hipersensibilidade a Talidomida;
- Ausência de resposta após 3 meses de terapia.

6 TRATAMENTO

O tratamento da DECH crônica consiste em medidas de suporte associado, principalmente na forma extensa, a imunossupressão sistêmica prolongada baseada em corticosteroides. O objetivo é reduzir a morbidade provocada por sequelas incapacitantes, comumente observadas na evolução dessa doença, e aumentar a sobrevida dos pacientes. Indivíduos que não respondem à terapia de primeira linha com corticoide têm um prognóstico muito ruim.

Várias estratégias têm sido utilizadas em pacientes refratários a corticoide, e a Talidomida faz parte do arsenal terapêutico com resposta demonstrada nesta população.

Vogelsang *et al* avaliou a atividade da Talidomida em 44 pacientes com DECH crônica refratária ou de alto risco e demonstrou a efetividade (taxa de resposta de 59% e sobrevida global de 64%) e a segurança do tratamento. Posteriormente, Parker *et al*, Browne *et al* e Kulkarni et al confirmaram a impressão inicial, relatando taxas de respostas entre 20% e 38%. Browne *et al* e Rovelli *et al* demonstraram ainda que a Talidomida pode ser utilizada em crianças com DECH crônica refratária a corticoide. A dose alvo utilizada foi extremamente variável: entre 400 mg e 1.200 mg/dia, e 3 mg a 12 mg/kg/dia em crianças. Doses acima de 400 mg/dia foram mal toleradas, o que levou a recomendação de dose alvo de 400 mg/dia (Wolff *et al*).

No Quadro 3 resumem-se os achados da literatura.

Quadro 3 - Talidomida para Doença do Enxerto Contra Hospedeiro

Autor	Referência	Ano	No. Pacientes	Comentários/ Resultados
Vogel sang GB	N Engl J Med. 1992; 326 (16): 1055.	1992	44	Respostas Completa e Parcial de 32% e 27%, respectivamente, em pacientes refratários a terapia de primeira linha ou de alto risco (definido como 2 ou mais de: DECH crônica progressiva, lesões liquenoides ou alteração mucosa, e disfunção hepática). Sedação foi o principal efeito colateral. Conclusão: Terapia segura e efetiva.
Parker PM	Blood. 1995; 86(9):3604.	1995	80	Resposta sustentada de 20% em pacientes refratários a terapia convencional. Houve suspensão do medicamento em 36% dos pacientes devido a efeitos colaterais reversíveis (sedação, constipação, rash, neutropenia, neurite). Dose alvo: 400-1.200 mg/ dia. Conclusão: Talidomida é imunossupressora e ativa no tratamento de DECH.
Wolff D	Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(1):1.	2011	Consenso	Recomenda dose de até 400mg/dia.

Autor	Referência	Ano	No. Pacientes	Comentários/ Resultados
Browne PV	Bone Marrow Transplant. 2000; 26:865.	2000	37	Resposta global de 38% em pacientes com DECH crônica extensa e refratária. Pacientes que não responderam tiveram um resultado muito ruim em termos de sobrevida. Dose alvo: 800 mg/dia em adultos e 12 mg/kg/dia em crianças (57% dos pacientes eram crianças).
Kulkarni S	Bone Mar row Trans plant. 2003; 32:265.	2003	59	Respostas Completa e Parcial de 22% e 14%, respectivamente. Incluiu 10 pacientes que desenvolveram DECH crônica após DLI (infusão de linfócitos de doador). Dose alvo: 600-1.200 mg/dia. Dois casos de trombose venosa profunda.
Kulkarni S	Bone Marrow Transplant. 2003; 32:265.	2003	21	Resultado publicado juntamente com o anterior. Análise de pacientes com DECH aguda. Não houve resposta em pacientes com DECH aguda.
Rovelli A	Bone Marrow Transplant. 1998; 21(6):577.	1998	14	Exclusivamente em crianças com DECH crônica refratária ou de alto risco. Respostas Completa e Parcial de 43% e 28%, respectivamente. Efeitos colaterais leves. Dose alvo: 3-12 mg/kg/dia.
Koc S	Blood. 2000; 96(12):3995.	2000	51	Tratamento de primeira linha. Estudo randomizado. Dose alvo: 800 mg/dia. Noventa e dois por cento dos pacientes no braço com Talidomida suspenderam a medicação por efeito colateral, impedindo a avaliação de eficácia.
Arora M	Biol Blood Marrow Transplant. 2001; 7(5): 265.	2001	54	Tratamento de primeira linha. Estudo randomizado. Dose alvo: 800 mg/dia. Alta taxa de resposta global, sem diferença estatística entre os grupos controle e Talidomida.
Chao NJ	Biol Blood Mar row Trans plant. 1996; 2(2):86	1996	59	Profilaxia. Estudo randomizado. Dose alvo: 400 mg/dia. Grupo controle com sobrevida maior, estatisticamente significativo.

Interpretação dos dados: Vários estudos de fase II para tratamento de DECH crônica de alto risco ou refratária demonstram resposta a Talidomida em doses entre 100-1.600mg/dia, confirmando estudos anteriores em animais. No entanto, não se demonstrou atividade de Talidomida para tratamento de DECH aguda refratária. Doses altas são mal toleradas. Os estudos de fase III não demonstraram benefício de Talidomida como profilaxia ou como tratamento de primeira linha para DECH crônica.

6.1 Apresentação

A Talidomida é apresentada em comprimidos de 100 mg.

6.2 Esquema de administração

As doses médias de Talidomida preconizadas no tratamento da DECH crônica refratária são de aproximadamente 400 mg/dia em adultos e 3-12 mg/kg/dia em crianças, por um período de até 03 (três) meses, quando deverá ser apresentado um relatório com exames complementares pertinentes demonstrando resposta ao tratamento e relato de efeitos colaterais. Recomenda-se que se inicie com 50-100 mg/dia e que a dose seja escalonada semanalmente, caso haja tolerância. Doses acima de 200 mg/dia devem ser divididas em 2 a 4 tomadas por dia, 1 hora após as refeições. A dose alvo é de 400 mg/dia, mantendo-se a dose continuamente em caso de resposta objetiva. A avaliação de resposta deve ser feita após 3 meses de terapia; em caso de ausência de resposta, a medicação deve ser suspensa. Apesar de haver estudos com doses de até 1.200 mg/dia, estas não são bem toleradas. Doses acima de 400 mg/dia devem ser prescritas com cautela.

6.3 Efeitos colaterais

O principal efeito adverso da Talidomida é a teratogenicidade, sendo particularmente sensível o período da 5ª a 8ª semana de concepção. Uma única dose de 100 mg neste período é suficiente para produzir malformações.

Os efeitos adversos mais comuns são: cardiovasculares (edema, hipotensão), neurológicos (fadiga, sonolência, tonteira, neuropatia periférica, confusão, ansidedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (rash cutâneo, descamação, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia) e diaforese.

Menos comumente, ocorre: edema facial, insônia, vertigem, dor, dermatite, prurido, alteração ungueal, dislipidemia, xerostomia, flatulência, dor dentaria, impotência sexual, disfunção hepática, rigidez de nuca, dor cervical ou lombar, albuminúria.

A Talidomida aumenta o efeito sedativo dos barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina e reduz os efeitos clínicos produzidos pela histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas.

A maior parte dos efeitos colaterais que causam suspensão da Talidomida são reversíveis com a sua suspensão.

A neuropatia periférica pode deixar sequela, e deve-se estar atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose; em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), a medicação deve ser suspensa.

Há poucos relatos de trombose venosa profunda associada ao uso de Talidomida em DECH crônica, e a indicação ou não de profilaxia deve ser avaliada caso a caso, levando-se em consideração outros fatores de risco.

Especificamente em tratamento de DECH crônica com Talidomida, não parece haver aumento de infecções.

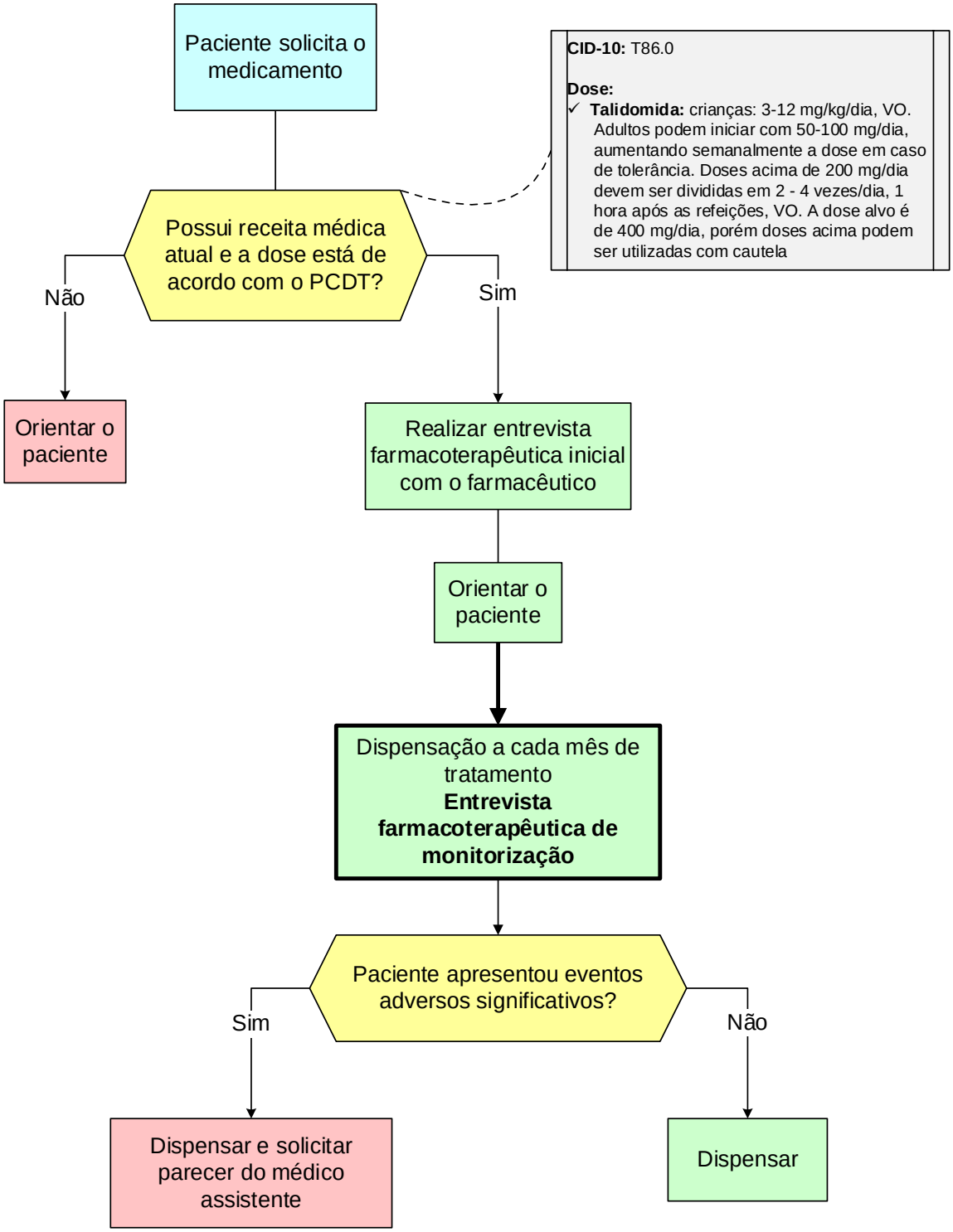
7 Termo de esclarecimento e responsabilidade

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade para o usuário da Talidomida, de acordo com o modelo constante nos anexos V-A e V-B da Resolução - RDC/ANVISA no 11, de 22 de março de 2011.

8 Referências bibliográficas (além das referências do quadro 3)

1. Berkow, Robert. Manual Merck de Medicina. 15a edição, Editora Rocca.
2. Bouzas LFS et al. Diretrizes para o diagnóstico, classificação, profilaxia e tratamento da doença enxerto contra hospedeiro crônica Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Vol. 32 (Supl.1) nº 7 - Jul de 2010; 22-39.
3. Calabrese L, Fleicher AB. Thalidomid: current and potential clinical applications. Am J Med 2000 Apr 15; 108(6): 487-95.Review.
4. Calderon P; Anzilotti M; Phelps R.Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug.Int. J. Dermatol.;(36):881-7,1997.
5. de Vita Jr. VT et al. Cancer: Principles Practice of Oncology, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011. 2.638 p.
6. Feldman S. Medical Dermatologic therapy in medical dermatology. Curr. Probl. Dermatol.; (6): 279-81, 2000, Nov-Dec.
7. Gaziev D, Gallimberti M, Lucarelli G, Polchi P. Chronic graft-vesus-host disease: is there an alternative to the convential treatment? Bone Marrow Tranplant, 2000 Apr; 25(7): 689-96.Review.
8. Mehta P, Kedar A, Graham-Pole J, Skoda-Smith S, Wingard JR. Thalidomide in children undergoing bone marrow transplantation: series at a single intitution and review of the literature.Pediatrics, 1999 Apr; 103(4) e 44. Review.
9. Penna GO; Pinheiro AMC; Hajjar LA. Talidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. Nabrás.Dermatol.: 73(6):501-14,1998 Nov-Dec.
10. Powel R J; Gardner-Medwin JMM. Guideline for the clinical use and dispensing of Thalidomide. Lepr. Rev.; (68):61-6,1997.

Fluxograma de Dispensação de Talidomida
Doença enxerto contra hospedeiro



Ficha Farmacoterapêutica
Talidomida na doença enxerto contra hospedeiro

1 Dados do paciente

Nome:_____
CNS:_____RG:_____
DN:____/____/_____ Idade:_____ Peso:_____ Altura:_____ Sexo: ☐ F ☐ M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente:_____CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Para mulheres em idade reprodutiva:

2.1.1 Teste de gravidez negativo pré-início de tratamento?
☐ sim
☐ não → Exclusão para uso de talidomida

2.1.2 Está usando dois ou mais métodos contraceptivos?
☐ sim → Quais métodos? _____
☐ não → Encaminhar paciente para o ginecologista. Orientar a necessidade de utilização de dois ou mais métodos contraceptivos por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e que devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento.

2.2 Quando foi feito o transplante de medula óssea? _____

2.3 Quais os imunossupressores utilizados anteriormente?
_____
_____
_____

2.4 Quais as manifestações de rejeição apresentadas?
_____
_____
_____

2.5 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais?_____
☐ não

2.6 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.7 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.1.1

3.1.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Talidomida na doença enxerto contra hospedeiro

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- A doença é uma das principais complicações do transplante de medula e ocorre normalmente 100 dias após o transplante. Pode acometer qualquer órgão, porém as manifestações mais comuns envolvem pele, unhas, couro cabeludo, boca, olhos, genitália, trato gastrointestinal, fígado, pulmão, músculos, entre outros.
- É a principal causa de morte não relacionada à recaída pós transplante.

2 Medicamento

- Este medicamento visa à cura da doença.

3 Guarda dos medicamentos

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

4 Administração do medicamento

- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Tome os comprimidos com água, 1h após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como inchaço, sono, tontura, náusea, problemas na pele, diarreia, entre outros.
- Pode também ocorrer formigamento, queimação, dormência ou dor nas mãos, braços, pés ou pernas e fraqueza muscular. É uma reação bastante comum e grave do tratamento com talidomida. Qualquer um desses sintomas deve ser imediatamente informado ao médico ou farmacêutico já no início do tratamento.
- 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

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Este medicamento é totalmente contraindicado na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- **Para o recebimento deste medicamento serão exigidos receita e termo de responsabilidade/ esclarecimento específico, com todas as orientações sobre os cuidados e riscos com seu uso.**

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

9 EM CASO DE DÚVIDAS

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

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____
_____
_____
_____
_____

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

Protocolo de Uso

Talidomida no mieloma múltiplo

Portaria SAS/MS nº 298, de 21 de março de 2013 – Anexo II, retificado em 12/09/2014.

1 Introdução

O Mieloma Múltiplo corresponde a 1% de todos os tipos de câncer e a 10% das neoplasias hematológicas, sendo mais freqüente que a Leucemia Mieloide Crônica e a Doença de Hodgkin. É uma doença que acomete predominantemente velhos, com mediana de idade ao diagnóstico de 66 anos.

Estudos mostraram que a atividade antiangiogênica da Talidomida pode desempenhar um papel no controle eficaz do Mieloma Múltiplo. No caso de recidivas ou de refratariedade à quimioterapia, foi demonstrada melhora da sobrevida com a sua utilização. A Talidomida pode ser usada isoladamente ou associada a outros medicamentos, e os esquemas que a contêm podem ser de primeira linha de tratamento ou para os casos refratários ou recidivados que não a tenham recebido como primeiro tratamento.

2 Classificação CID 10

- C90.0 Mieloma Múltiplo

3 Diagnóstico laboratorial

- Exame histopatológico: presença de plasmócitos displásicos no interior da medula óssea detectados na biópsia desta, tumoração(ões) plasmocitária(s) extra-medular(es) detectada(s) por biópsia local ou medulograma (mielograma): presença de mais de 10% de plasmócitos clonais e
- Eletroforese de proteínas séricas ou urinárias: na eletroforese de proteínas séricas, presença de componente M monoclonal (representando imunoglobulinas monoclonais e cadeias leves de imunoglobulinas) em 80% dos casos e de um padrão eletroforético de hipogamaglobulinemia sem um pico monoclonal (representando somente cadeias leves de imunoglobulinas) em 20% dos casos. Na eletroforese de proteínas urinárias, presença de pico monoclonal de cadeias leves (kappa ou lambda).
- Presença de lesões em órgãos-alvo, como anemia e lesões ósseas de padrão lítico, hipercalcemia e insuficiência renal.

Nota: Alternativas para o exame histopatológico de medula óssea obtida por biópsia ou punção (mielograma) podem ser o exame de imunofenotipagem ou o exame de imuno-histoquímica, porém ressalta-se que o mielograma é um exame mais ágil, de fácil execução e menos doloroso do que a biópsia (para quem já tem dor óssea).

4 Critérios de inclusão

- Pacientes do sexo masculino com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Pacientes do sexo feminino em idade não reprodutiva com diagnóstico de mieloma múltiplo;
- Pacientes do sexo feminino com diagnóstico de mieloma múltiplo em idade reprodutiva que estejam usando dois ou mais métodos contraceptivos por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e com teste de gravidez negativo pré-início de tratamento. Os métodos anticoncepcionais devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento;

Consultores: Carolina da Fonte Pithan, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

- Pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, recidivado ou refratário à quimioterapia, sendo que o tratamento somente pode continuar após 03 (três) meses se houver comprovação laboratorial da remissão da doença.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes do sexo feminino: mulheres em idade reprodutiva que não estejam usando pelo menos dois métodos contraceptivos ou que estejam grávidas ou que tenham intenção de engravidar;
- Pacientes com neuropatia periférica grau II ou maior;
- Pacientes que não concordem ou não assinem o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade;
- Pacientes com hipersensibilidade à Talidomida ou componentes da fórmula.

6 TRATAMENTO

Nos casos de primeira linha de tratamento, já foi demonstrado benefício com a utilização de Talidomida associada aos esquemas quimioterápicos, com aumento das taxas de resposta e de sobrevida livre de progressão da doença. Entretanto, verificou-se uma maior incidência de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e neuropatia periférica. Sua utilização em primeira linha não inviabiliza ou contra-indica o transplante autólogo de células tronco hematopoéticas.

No caso de recidivas da doença ou de refratariedade à quimioterapia, foram demonstradas melhores taxas de resposta e de sobrevida com esquemas quimioterápicos que contêm Talidomida.

Esquemas de manutenção com Talidomida após tratamento inicial também foram avaliados em estudos recentes e evidenciaram melhora de sobrevida geral e melhores taxas de sobrevida livre de progressão da doença.

A Talidomida foi avaliada em pesquisas do *Arkansas Research Center* no qual 169 pacientes receberam uma dose experimental (começando com 200 mg/dia, acrescentando 200 mg a cada 2 semanas de acordo com a tolerância à dose máxima de 800 mg/dia) de Talidomida como único agente para mieloma múltiplo refratário. De acordo com a pesquisa, 36% dos pacientes alcançaram pelo menos 25% de redução no componente M, correspondendo a uma redução significativa na plasmocitose na medula óssea. Os 124 pacientes sobreviventes foram avaliados durante 18 meses. Nesse período, 78% dos 56 pacientes responsivos (25% de redução na proteína M) sobreviveram, quando comparados aos 53% dos 68 que continuaram a não responder ao tratamento.

Os esquemas terapêuticos que incluem Talidomida podem ser usados como primeira linha de tratamento ou nos casos refratários que não tenham recebido Talidomida à época do diagnóstico.

6.1 APRESENTAÇÃO

A Talidomida é apresentada em comprimidos de 100 mg.

6.2 ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento preconizado com Talidomida para o mieloma múltiplo refratário é de 200 mg/dia acrescentados de 200 mg a cada 2 semanas com limite de 400 mg/dia ou até o limite de tolerância do paciente em relação aos efeitos colaterais. A dose diária é de 100 mg, por via oral, nos primeiros 14 dias e, não havendo intolerância, aumentar para 200 mg continuamente até progressão da doença. Havendo intolerância, manter a dose de 100 mg ao dia. Usar continuamente até progressão de doença.

6.3 EFEITOS COLATERAIS

O principal efeito adverso da Talidomida é a teratogenicidade, sendo particularmente sensível o período da 5ª a 8ª semana de concepção. Uma única dose de 100 mg neste período é suficiente para produzir malformações.

Os efeitos adversos mais comuns são: cardiovasculares (edema, hipotensão), neurológicos (fadiga, sonolência, tonteira, neuropatia periférica, confusão, ansidedade, agitação, febre, cefaleia), dermatológicos (*rash* cutâneo, descamação, pele seca, acne), endócrinos (hipercalcemia), gastrointestinais (constipação, náuseas, anorexia, alteração do peso, diarreia), hematológicos (leucopenia, neutropenia, anemia, linfadenopatia), hepáticos (aumento de transaminases e bilirrubinas), neuromusculares (fraqueza, tremor, mialgia, parestesia, artralgia), renais (hematúria), respiratórios (dispneia) e diaforese.

Menos comumente, ocorre: edema facial, insônia, vertigem, dor, dermatite, prurido, alteração ungueal,

dislipidemia, xerostomia, flatulência, dor dentaria, impotência sexual, disfunção hepática, rigidez de nuca, dor cervical ou lombar, albuminúria.

A Talidomida aumenta o efeito sedativo dos barbitúricos, álcool, clorpromazina e reserpina e reduz os efeitos clínicos produzidos pela histamina, serotonina, acetilcolina e prostaglandinas.

A maior parte dos efeitos colaterais que causam suspensão da Talidomida são reversíveis com a sua suspensão.

A neuropatia periférica pode deixar sequela, e deve-se estar atento a esta complicação, pois quanto mais precoce o seu diagnóstico maiores são as chances de reversão do quadro. Em caso de neuropatia periférica grau I (parestesia, fraqueza ou perda de reflexos sem perda de função), deve-se considerar redução da dose; em caso de neuropatia periférica grau II ou maior (interferindo com a função), a medicação deve ser suspensa.

Há poucos relatos de trombose venosa profunda associada ao uso de Talidomida em DECH crônica, e a indicação ou não de profilaxia deve ser avaliada caso a caso, levando-se em consideração outros fatores de risco.

Especificamente em tratamento de DECH crônica com Talidomida, não parece haver aumento de infecções.

7 Termo de esclarecimento e responsabilidade

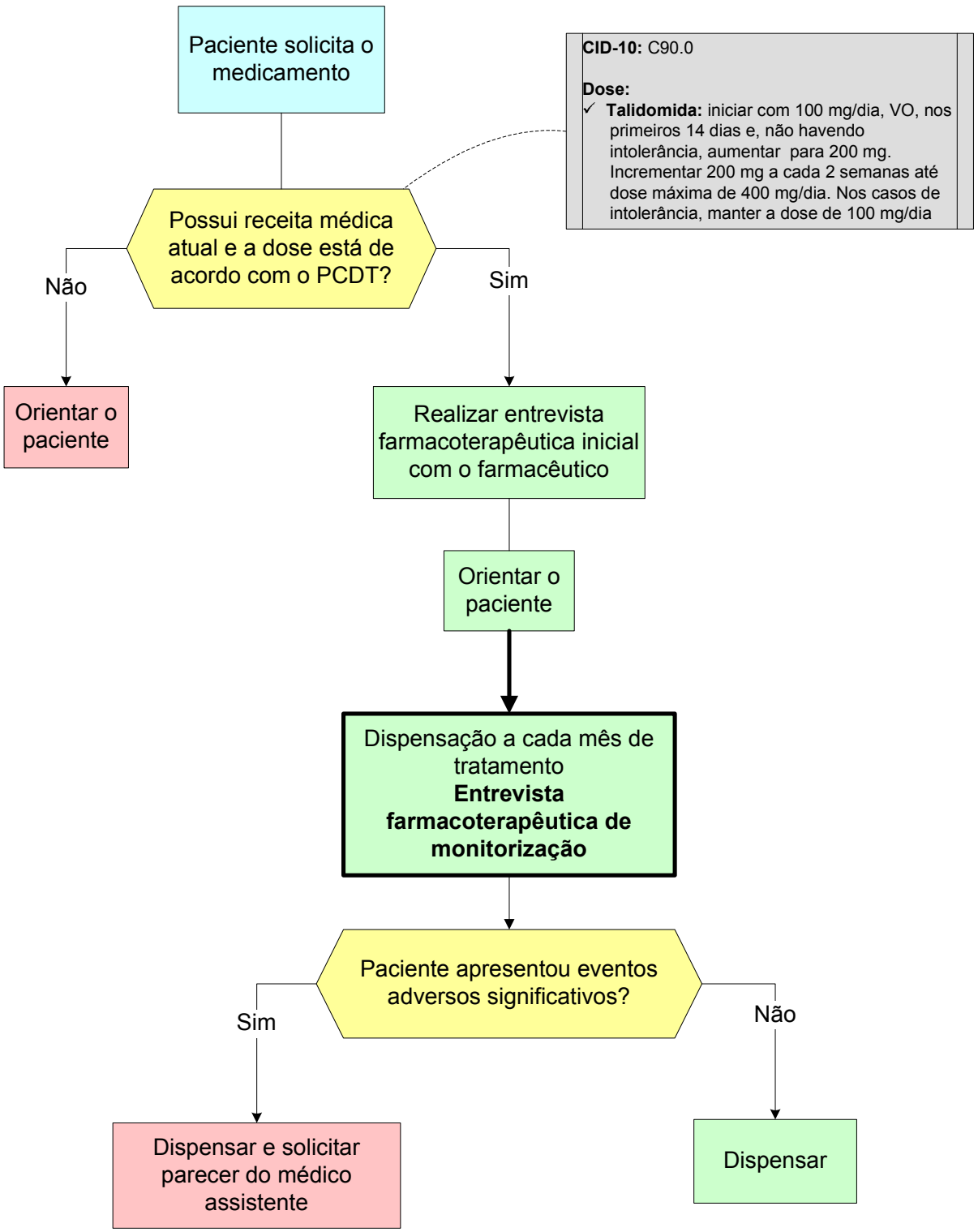
É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado neste Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade para o usuário da Talidomida, de acordo com o modelo constante nos anexos V-A e V-B da Resolução - RDC/ANVISA nº 11, de 22 de março de 2011.

8 Referências bibliográficas

1. Barlogie, Bart. Thalidomide induces response in large series of multiple mieloma patients. 13th Symposium on Molecular Biology of Hematopoiesis and Treatment of Leukemia, Lymphoma and Cancer, 2000.
2. Berkow, Robert. Manual Merck de Medicina. 15a edição, Editora Rocca.
3. Calabrese L, Fleicher AB. Thalidomid: current and potential clinical applications. Am J Med 2000 Apr 15; 108(6): 487-95.Review.
4. Cavo M, Zamagni E, Tosi P, Tacchetti P, Cellini C, Cangini D, de Vivo A, Testoni N, Nicci C, Terragna C, Grafone T, Perrone G, Ceccolini M, Tura S, Baccarani M . Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicindexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. Blood. 2005;106(1):35.
5. Cavo M, Di Raimondo F, Zamagni E, Patriarca F, Tacchetti P, Casulli AF, Volpe S, Perrone G, Ledda A, Ceccolini M, Califano C, Bigazzi C, Offidani M, Stefani P, Ballerini F, Fiacchini M, de Vivo A, Brioli A, Tosi P, Baccarani M. Short-term thalidomide incorporated into double autologous stem-cell transplantation improves outcomes in comparison with double autotransplantation for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2009;27(30):5001.
6. de Vita Jr. VT et al. Cancer: Principles Practice of Oncology, 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011. 2.638 p.
7. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, BeksaçM, Bringhen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T, Nordic Myeloma Study Group, Italian Multiple Myeloma Network, Turkish Myeloma Study Group, Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, Intergroupe Francophone du Myélome, European Myeloma Network. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. Blood. 2011;118(5):1239.
8. Harousseau J-L. Induction Therapy in Multiple Myeloma - in Hematology - American Society of Hematology - Education Program Book 2008: 306 - 312.
9. Hungria VTM. Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(1):48-53.
10. Mieloma Múltiplo – avanços no tratamento Biblioteca de Ciências Médicas (http://ciencia-atual.blogspot.com.br/2010/02/mieloma-multiplo.html).

11. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Mikhael JR, Roy V, Kyle RA, Greipp PR, Kumar S, Mandrekar SJ. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. Leukemia. 2011;25(4):689.
12. Kenealy M, Prince HM. Current status of new drugs for the treatment of patients with multiple myeloma. Intern Med J 2006;36(12): 781-9.
13. Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, Morgan G, Sonneveld P, Spencer A, Andersen KC, Facon T, Stewart KA, Einsele H, Mateos MV, Wijermans P, Waage A, Beksac M, Richardson PG, Hulin C, Niesvizky R, Lokhorst H, Landgren O, Bergsagel PL, Orlowski R, Hinke A, Cavo M, Attal M, International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. Blood. 2012;119(13):3003.
14. Munshi NC, Kenneth CA. Plasma Cell Neoplasms. In: DeVita, VT; Hellman, S; Rosenberg, AS. Cancer & Principles and Practice of Oncology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 2305-2342. (8th Ed.).
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version.I.2013. Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf .
16. Penna GO; Pinheiro AMC; Hajjar LA. Talidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico.Nabrás. Dermatol.: 73(6):501-14,1998 Nov-Dec.
17. Powel R J; Gardner-Medwin JMM. Guideline for the clinical use and dispensing of Thalidomide. Lepr. Rev.;(68):61-6,1997.
18. Rajkumar SV, Rosiñol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, Olesnyckyj M, Yu Z, Knight R, Zeldis JB, BladéJ. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2008;26(13):2171.

Fluxograma de Dispensação de Talidomida
Mieloma múltiplo



Ficha Farmacoterapêutica
Talidomida para mieloma múltiplo

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐F ☐M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Para mulheres em idade reprodutiva:

2.1.1 Teste de gravidez negativo pré-início de tratamento?
☐ sim
☐ não → Exclusão para uso de talidomida

2.1.2 Está usando dois ou mais métodos contraceptivos?
☐ sim → Quais métodos? _____
☐ não → Encaminhar paciente para o ginecologista. Orientar a necessidade de utilização de dois ou mais métodos contraceptivos por pelo menos 1 mês antes do início do tratamento e que devem ser mantidos pelo menos até 1 mês após o término do tratamento.

2.2 Qual a idade de diagnóstico?_____

2.3 Quais as manifestações apresentadas? _____

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.5 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.1.1

> 3.1.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
> não → Dispensar
> sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Talidomida para mieloma múltiplo

Este é um guia que contém orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.
Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença

- O mieloma múltiplo é uma doença do sangue que afeta a medula óssea (tecido encontrado no interior dos ossos) que tem a função de produzir as células do nosso sangue. No mieloma, uma célula chamada plasmócito (que atua na defesa do nosso organismo) tem sua produção aumentada, atrapalhando o funcionamento da medula e a produção de todas as células.
- Os sintomas mais comuns da doença incluem cansaço, fraqueza, dor nos ossos e infecções.
- É mais frequente em pessoas mais velhas, a partir dos 65 anos, sendo mais comum em negros e em homens.

2 Medicamento

- Este medicamento não cura a doença, mas controla sua atividade.

3 Guarda do medicamento

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

4 Administração do medicamento

- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário.
- Tome os comprimidos com água, 1h após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 Reações desagradáveis

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como inchaço, sono, tontura, náusea, problemas na pele, diarreia, entre outros.
- Pode também ocorrer formigamento, queimação, dormência ou dor nas mãos, braços, pés ou pernas e fraqueza muscular. É uma reação bastante comum e grave do tratamento com talidomida. Qualquer um desses sintomas deve ser imediatamente informado ao médico ou farmacêutico já no início do tratamento.
- 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

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Este medicamento é totalmente contraindicado na gestação e pode causar sérios problemas ao feto. Antes do início do tratamento com esses medicamentos, procure orientação para o uso de métodos contraceptivos adequados. Converse com o médico a respeito. Caso engravide, comunique imediatamente ao médico.
- **Para o recebimento deste medicamento serão exigidos receita e termo de responsabilidade/ esclarecimento específico, com todas as orientações sobre os cuidados e riscos com seu uso.**

8 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

9 EM CASO DE DÚVIDAS

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

10 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____
_____
_____
_____
_____

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

Protocolo de Uso

TRATAMENTO DA SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA COM MESILATO DE IMATINIBE

Portaria SAS/MS nº 783, de 29 de agosto de 2014.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Hipereosinofílica (SHE) é considerada um diagnóstico provisório até que a causa primária ou secundária da eosinofilia seja estabelecida (1). Sua incidência e prevalência não são bem caracterizadas (2), mas estima-se que a taxa de incidência seja aproximadamente 0,036 para cada 100.000 habitantes (3). Cerca de 10%-20% dos casos apresentam anormalidades genéticas recorrentes, tais como a fusão gênica FIP1L1-PDGFRA (4-6).

O rearranjo FIP1L1-PDGFRA codifica uma proteína com atividade constitutiva da tirosinoquinase e é altamente suscetível a ação de inibidores desta enzima, tal como o mesilato de imatinibe. Este medicamento liga-se competitivamente ao receptor dependente de ATP e inibe a fosforilação da tirosinoquinase, induzindo remissão na maioria dos pacientes, embora a doença não seja completamente erradicada (7).

O mielograma ou o exame patológico de biópsia de medula óssea não são exames exigidos para o diagnóstico de SHE, mas são necessários para afastar outras causas de eosinofilia.

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

- D72.1 Eosinofilia

3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (2,8,9)

1. Contagem de eosinófilos em sangue periférico superior a 1.500/mm^3 persistente;
2. Lesão tecidual secundária a hipereosinofilia (confirmada por exames de imagem ou histopatológico) – não é mandatória para o diagnóstico, já que em fases iniciais da doença pode não estar presente.
3. Detecção de rearranjo FIP1LI-PDGFRA no sangue ou em aspirado de medula óssea por RT-PCR ou FISH – esse critério não é obrigatório já que mais da metade dos pacientes com SHE sem esse rearranjo podem responder ao tratamento (10,11).

Nota: Em paciente sem o rearranjo FIP1LI-PDGFRA, é mandatória lesão em órgão-alvo ou eosinofilia acima de 30.000/mm^3 (12).

4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO (2,8,9)

1. Eosinofilia secundária a outras causas, tais como parasitoses, reações alérgicas, colagenoses, infecções, neoplasias e condições metabólicas (2).
2. Diagnósticos tais como leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásica, outras neoplasias mieloproliferativas, mastocitose mistêmica e neoplasia de células T.
3. Insuficiência renal ou hepática graves.

Consultores: Andresa Lima Melo, Bárbara Corrêa Krug, Candice Beatriz Treter Gonçalves, Karine Medeiros Amaral, Ricardo de March Ronsoni e Roberto Eduardo Schneiders
Editores: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Rodrigo Fernandes Alexandre
Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

5 Avaliação pré-tratamento

Avaliação laboratorial

- Hemograma completo;
- Dosagem de vitamina B12 (costuma estar elevada nesse grupo de pacientes);
- Dosagem de eletrólitos e exames de avaliação das funções hepática e renal; e
- Dosagem de TSH e T4 livre.

Avaliação de lesão tecidual secundária a hipereosinofilia (9)

- Avaliação cardíaca com dosagem de troponina sérica, creatinofosfoquinase (CPK), eletrocardiograma e ecocardiograma. Em paciente sintomáticos, é indicada ressonância magnética do coração;
- Avaliação de trato digestivo com dosagem de enzimas hepáticas, lipase e triptase e tomografia computadorizada de abdômen. Em pacientes sintomáticos, indicar endoscopia com biópsias;
- Avaliação de função renal com dosagem de ureia e creatinina. Em pacientes sintomáticos, pesquisar eosinofilúria e avaliar a necessidade de realização de biópsia renal ou vesical;
- Avaliação pulmonar com radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e espirometria. Em pacientes sintomáticos, é indicada a avaliação de lavado broncoalveolar e biopsia pulmonar;
- Avaliação neurológica em pacientes sintomáticos, com eletroencefalograma e ressonância magnética ou tomografia computadorizada de crânio com contraste;
- Avaliação vascular em pacientes sintomáticos, com angiografia.
- Biopsia e exame patológico de pele, se há sintomas ou lesões.

Medicação concomitante

Como pode ocorrer choque cardiogênico e disfunção de ventrículo direito em pacientes com acometimento cardíaco prévio pela SHE (com altos níveis de eosinófilos em sangue periférico, ecocardiograma alterado ou nível de troponina anormal), esses pacientes devem receber corticoide sistêmico (prednisona 1 mg/kg/dia) por 1-2 semanas antes do início do tratamento (13).

6 Tratamento

Esquema de administração (2)

- Mesilato de imatinibe: 100 mg, via oral, uma vez ao dia, tomados com água em uma das refeições e sem mastigar o comprimido. A dose máxima é de 400 mg/dia, conforme especificado no item 7-Acompanhamento.

Nota: Para os pacientes com rearranjo FIP1L1-PDGFRA refratários ao mesilato de imatinibe ou com SHE sem o rearranjo FIP1L1-PDGFRA, deve-se considerar outros medicamentos, como corticoides ou hidroxiuréia (14,15). Em ambos os grupos, pacientes elegíveis e com doador disponível, devem ser avaliados quanto a realização de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (16), conforme o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes vigente (17).

Modificação de doses do mesilato de imatinibe

Insuficiência renal

- Clearance de creatina entre 20-59 mL/min: dose máxima 400 mg/dia.
- Clearance de creatinina abaixo de 20 mL/min: não é indicado o uso do mesilato de imatinibe.

Disfunção hepática

- Leve a moderada: não necessita ajuste de dose.
- Grave: não é indicado o uso do mesilato de imatinibe.

Nota: Durante o tratamento, caso a bilirrubina sérica alcance mais de 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou as transferases/transaminases alcancem 5 vezes o LSN, deve-se suspender o uso do mesilato de imatinibe até que a bilirrubina sérica esteja abaixo de 1,5 vez o LSN ou as transferases/transaminases estejam 2,5 vezes abaixo do LSN.

Toxicidade hematológica

Se a leucometria estiver abaixo de 1.000/mm^3 ou plaquetometria abaixo de 50.000/mm^3, suspender o tratamento até que leucometria esteja igual ou superior a 1.500/mm^3 e a plaquetometria, igual ou superior a 75.000/mm^3, quando deve-se reiniciá-lo com a mesma dose.

Toxicidade não hematológica

A toxicidade não hematológica (como edema, alopecia, cefaleia, náusea e diarreia) deve ser avaliada em termos de risco e benefício. Quando os efeitos colaterais forem graves, deve-se suspender o tratamento até a resolução completa do quadro, quando deve-se reiniciá-lo com a mesma dose.

Manipulação e armazenagem

As orientações dadas pelo fabricante devem ser rigorosamente observadas pelos profissionais da equipe envolvida com a armazenagem e administração do mesilato de imatinibe.

Superdosagem

Em casos de superdosagem, o mesilato de imatinibe deve ser temporariamente suspenso, e medidas de suporte devem ser implementadas.

Interação medicamentosa

Evitar uso concomitante com indutores de CYP2A4, tais como dexametasona, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e rifampicina. O paracetamol pode aumentar o efeito hepatotóxico do mesilato de imatinibe.

Manutenção/suspensão do uso

Como o tempo de duração do tratamento em pacientes em remissão completa ainda não está estabelecido, ele deve ser mantido até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A contraindicação absoluta ao uso do mesilato de imatinibe é história de hipersensibilidade a este medicamento ou a algum componente da fórmula.

7 Acompanhamento (2,14)

1. O tratamento deve ser prontamente iniciado em pacientes com rearranjo FIP1L1-PDGFRA, devido ao possível acometimento orgânico com a progressão da doença. Em paciente sem o rearranjo FIP1L1-PDGFRA, iniciar o tratamento somente em pacientes sintomáticos ou com contagem de eosinófilos igual ou superior a 30.000/mm^3 (12).
2. Devido a mielotoxicidade, o paciente deve ser monitorado com hemograma semanalmente no primeiro mês de tratamento, a cada 15 dias no segundo mês e, após esse período, sempre que clinicamente indicado. De forma geral, espera-se remissão hematológica completa (RHC), que corresponde a normalização do hemograma, inclusive do número absoluto e relativo de eosinófilos, após cerca de 1 mês de tratamento. Após alcance da RHC, fazer avaliação trimestral com hemograma completo.
3. Resposta clínica completa (RC) corresponde ao desaparecimento de todos os sinais diretos (histológicos) e indiretos (visceromegalias ou alterações funcionais) relacionados ao acometimento de órgãos pela eosinofilia e pode ocorrer a qualquer momento após o início do tratamento.
4. Dosagem de eletrólitos e a avaliação das funções hepática, renal a cada três meses ou quando clinicamente indicado.
5. Avaliação clínica periódica de sinais de insuficiência cardíaca congestiva e sinais e sintomas de irritação gastrintestinal e dermatológica.

6. Ecocardiograma, espirometria e TSH a cada seis meses.
7. Para pacientes com re-arranjo FIP1L1-PDGFRA: realização de PCR quantitativo para mutação FIP1L1-PDGFRA em sangue periférico a cada três meses. A maioria dos pacientes alcança resposta molecular completa (RMC), que corresponde a redução de 3 log nos níveis de transcriptos, após cerca de 1 ano de tratamento. Após RMC, a avaliação molecular deve ser realizada a cada seis meses, similarmente ao seguimento realizado em pacientes com leucemia mielóide crônica(18). Caso não seja alcançada a RMC após seis meses de tratamento, a dose do mesilato de imatinibe pode ser escalonada a cada 100 mg até dose máxima de 400 mg/dia, de acordo com o resultado do PCR, até o alcance de RMC.
8. Para pacientes sem rearranjo FIP1L1-PDGFRA: avaliação clínica e hematológica mensal, com aumento na dose do mesilato de imatinibe a cada 100 mg (até máximo de 400 mg ao dia), se não for identificada resposta ao tratamento (melhora clínica e melhora dos parâmetros hematológicos) ou progressão de doença (10,11).
9. Após o alcance de RMC, a dose de manutenção ainda não é consensual. Estudos sugerem que doses tão baixas quanto 100 mg em dias alternados ou 100 mg semanais sejam suficientes para essa resposta (19). Enquanto esses resultados não são validados, recomenda-se manter a dose de 100 mg/dia do mesilato de imatinibe.

8 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes com SHE devem ser atendidos em serviços especializados em hematologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo e acompanhamento. Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica da dose do medicamento prescrita e dispensada e da adequação de seu uso.

O fornecimento do mesilato de imatinibe, adquirido centralizadamente pelo Ministério da Saúde, é feito pelas Secretarias de Estado da Saúde, não podendo, assim, ser autorizadas APAC com procedimento de quimioterapia de adulto ou de criança e adolescente.

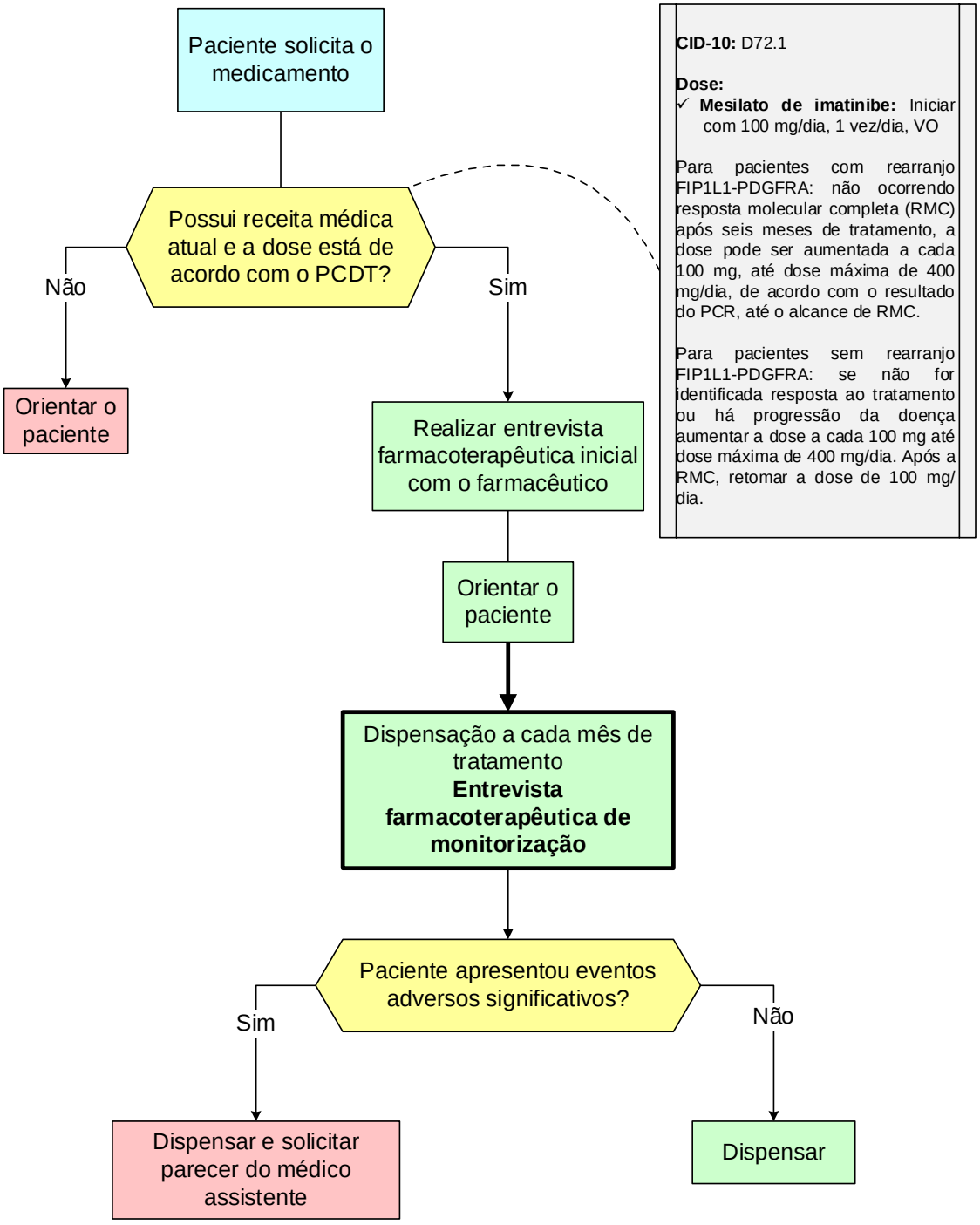
O atendimento ambulatorial pode ser ressarcido como consulta especializada.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noel P, Mesa RA. Eosinophilic myeloid neoplasms. Curr Opin Hematol 2013, 20:157–162.
2. Gotlib J. CME Information: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol 2014, 89(3): 325-37.
3. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the Unites States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. J Allergy Clin Immunol 2010; 126:179–181.
4. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K, et al. Low dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFRA-positive chronic eosinophilic leukemia. Blood 2007; 109:4635–4640.
5. Pardanani A, Brockman SR, Paternoster SF, et al. FIP1L1-PDGFRA fusion: Prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. Blood 2004; 104:3038–3045.
6. Pardanani A, Ketterling RP, Li CY, et al. FIP1L1-PDGFRA in eosinophilic disorders: Prevalence in routine clinical practice, long-term experience with imatinibe therapy, and a critical review of the literature. Leuk Res 2006; 30:965-970.
7. Cools, J.; DeAngelo, D.J; Gotlib, J.; Stover, E.H; Legare, R.D.; Cortes, J.; et al. A tyrosine kinase created by fusiono f the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinibe in Idiopathic hypereosinophilic syndrome. N Engl J Med 2003, 348:1201-14.
8. Noel P. Eosinophilic myeloid disorders. Semin Hematol 2012; 49:120–127.
9. Cogan E., Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. Expert Rev Hematol., 2012; 5(3):275-90.
10. Cortes J., et al. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 2003, 101(12):4714-6.
11. Helbig G., Imatinib mesylate may induce long-term clinical response in FIP1L1-PDGFRA-negative hypereosinophilic syndrome. Med Oncol 2012, 29(2):1073-6.
12. Tefferi A., Gotlib J., Pardanani A. Hypereosinophilic Syndrome and Clonal Eosinophilia: Point-of-Care Diagnostic Algorithm and Treatment Update. Mayo Clin Proc 2010, 85(2):158-64.
13. Pitini V., et al. Serum concentration of cardiac troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. Blood 2003, 102(9):3456-7.

14. Metzgeroth G, et al. Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hyperosinophilic syndrome – a phase-II study. Br J Haematol 2008, 143(5):707-15.
15. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A Continuing Medical Education Series. Am J Hematol 2011, 86(8):677-88.
16. Ueno, N.T., Anagnostopoulos, A., Rondon, G., Champlin, R.E., Mikhailova, N., Pankratova, O.S., Zoubarovskaya, L.S., Semenova, E.V., Afanasyev, B.V., O'Brien, S., Andreeff, M. & Zaritskey, A.Y. Successful non-myeloablative allogenetic transplantation for treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br J Haematol 2002, 119(1):131-4.
17. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria no 2.600/GM/MS, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. D.O.U. 30/10/2009 - Pg. 119 - Seção 1.
18. Klion A.D. Eosinophilic Myeloproliferative Disorders - Diagnosis and Management of Myeloproliferative Neoplasm Variants. ASH Education Book 2011, 2011(1):257-263.
19. Helbig G, et al. A single weekly dose of imatinibe is sufficient to induce and maintain remission of chronic eosinophilic leukaemia in FIP1L1-PDGFRA-expressing patients. Br J Haematol 2008, 141(2):200-4.

Fluxograma de Dispensação de Imatinibe
Síndrome hipereosinofílica



Ficha Farmacoterapêutica
Imatinibe para tratamento da síndrome hipereosinofílica

1 Dados do paciente

Nome: _____
CNS:_____RG:_____
DN: ___/___/____ Idade: _____ Peso: _____ Altura: _____ Sexo: ☐F ☐M
Endereço: _____
Telefones:_____

Médico assistente: _____ CRM:_____
Telefones: _____

Nome do cuidador: _____
Cartão Nacional de Saúde: _____ RG:_____

2 Avaliação farmacoterapêutica

2.1 Há quanto tempo paciente apresenta os sintomas da doença?

_____

2.2 Mulher em idade fértil?
☐ não
☐ sim → Orientar sobre a anticoncepção durante o tratamento

2.3 Avaliação diagnóstica

2.3.1 Contagem de eosinófilos:_____ /mm^3

2.3.2 Presença de rearranjo FIP1LI-PDGFRA no sangue ou em aspirado de medula óssea?
☐ sim (apresentar exames confirmando lesão em órgão-alvo ou eosinofilia acima de 30.000/mm^3)
☐ não

2.3.3 Apresenta outros sintomas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

Exames de imagem (descrição dos laudos)

Obs: de acordo com o órgão acometido.

Exames histopatológicos (descrição dos laudos)

Obs: de acordo com o órgão acometido.

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?
☐ sim → Quais? _____
☐ não

2.5 Faz uso de outros medicamentos?
☐ não
☐ sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?
☐ sim → Quais? A que medicamentos?_____
☐ não

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

	Inicial						
Data prevista							
Data realizada							
Hematócrito							
Hemoglobina							
Leucócitos							
Plaquetas							
Clearence de Creatinina							
Bilirrubina total							
AST/TGO							
ALT/TGP							
TSH							
T4 livre							
Eletrólitos							
Vitamina B12							

**a critério médico.*

OUTROS EXAMES

	Inicial						
Data							

Obs: de acordo com o órgão acometido.

3.1 Apresentou sintomas que indiquem eventos adversos?
não → Dispensar
sim → Preencher Tabela de Eventos Adversos – Anexo II. Passar para a pergunta 3.1.1

3.1.1 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?
não → Dispensar
sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente (utilizar Carta-Modelo – Anexo III)

3.2 Desde a última dispensação houve alteração no uso de medicamento (novos, suspensões, trocas de medicamentos/posologia)?
não
sim → Preencher Tabela de Uso de Medicamentos – Anexo I

Obs.: ao final da entrevista farmacoterapêutica preencher Ficha de Registro de Evolução Farmacêutica – Anexo IV. Ao final da dispensação preencher Tabela de Registro da Dispensação – Anexo V

Guia de Orientação ao Paciente
Imatinibe para tratamento da síndrome hipereosinofílica

Este é um guia que contem orientações sobre sua doença e o medicamento que você está recebendo gratuitamente pelo SUS.

Seguindo as orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento.

1 Doença
- A Síndrome Hipereosinofílica é uma doença que causa aumento persistente na contagem dos eosinófilos, células do sangue que ficam alteradas na presença de alguma inflamação, alergia ou presença de parasitas.
- Em alguns casos esta alteração pode estar relacionada a alterações genéticas.

2 Medicamento
- Este medicamento estabiliza a doença, mas não cura.

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

4 Administração do medicamento
- Tome os comprimidos (sem mastigar) com água, de preferência junto às refeições.
- Tome exatamente a dose prescrita nos dias que o médico indicou, estabelecendo um mesmo horário todos os dias.
- Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a assim que lembrar. Não tome a dose em dobro para compensar a que foi esquecida.

5 Reações desagradáveis
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como: dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, má digestão, dor abdominal, dor nas articulações e nos músculos, cãimbras, lesões na pele e edema nos olhos ou nas pernas.
- 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.
- Alguns medicamentos, como o paracetamol, cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, dexametasona, podem interagir com o imatinibe, aumentando ou diminuindo seu efeito. Por isso, não faça uso associado sem a orientação médica ou farmacêutica.

7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

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

8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Evite o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento.
- Evite contato com pessoas com doenças infecciosas.
- As habilidades de dirigir e operar máquinas podem ficar comprometidos, por isso, evite realizar estas atividades durante o tratamento.
- O medicamento não deve ser usado durante a gravidez. Portanto, caso engravide, comunique imediatamente o seu médico. Mulheres com potencial de engravidar devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO

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

10 EM CASO DE DÚVIDAS

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

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

_____

_____

_____

_____

_____

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

Editores e Equipe técnica

Editores

Paulo Dornelles Picon
Médico Internista
Mestre e Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Professor Associado da Faculdade de Medicina - UFRGS
Professor Titular da Faculdade de Medicina - Universidade de Passo Fundo/RS

Maria Inez Pordeus Gadelha
Médica
Cancerologista pelo Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde (INCA/MS)
Especialista em Educação para a Saúde
MBA Executivo em Saúde – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Secretaria de Atenção à Saúde - Ministério da Saúde (SAS/MS)

Rodrigo Fernandes Alexandre
Farmacêutico
Mestre em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina
Especialista em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela Universidade de São Paulo
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - Ministério da Saúde (DAF/MS)

Equipe da Coordenação Executiva

Alessandra Moura Martins
Graduanda em Administração pela Faculdade Monteiro Lobato
Assistente Administrativa

Alexandre Forte Lombardi
Tecnólogo em Processos de Produção Mecânica pela FATEC-SP/UNESP
MBA em Gestão de Processos e Projetos Organizacionais
Analista de Sustentabilidade Social do HAOC

Bárbara Corrêa Krug
Farmacêutica pela UFRGS
Especialista em Administração Hospitalar pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Candice Beatriz Treter Gonçalves
Farmacêutica pela PUCRS
Especialista em Farmácia em Oncologia
Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Cleusa Ramos Enck
Nutricionista
Especialista em Administração Hospitalar
Mestre em Educação
Superintendente de Desenvolvimento Humano e Institucional do HAOC

Débora Benchimol Ferreira
Enfermeira
Especialista em Educação e Promoção da Saúde pela Universidade de Brasília
Secretaria de Atenção à Saúde -Ministério da Saúde

Indara Carmanin Saccilotto
Economista
Especialista em Gestão da Saúde e ATS
Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Izolda Machado Ribeiro
Enfermeira
MBA Executivo em Saúde
Especialista em Serviços de Saúde
Gerente de Projetos do HAOC

Karine Medeiros Amaral
Farmacêutica pela UFRGS
Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS
Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS

GRUPO TÉCNICO

Aline Silveira Silva
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Ana Carolina de Freitas Lopes
Nutricionista
Ministério da Saúde

Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi
Fisioterapeuta
Ministério da Saúde

Andreia Brigida de Souza
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Bárbara Corrêa Krug
Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Beatriz Antunes de Mattos
Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Bernardo Rangel Tura
Médico
Instituto Nacional de Cardiologia/ Ministério da Saúde

Betânia Ferreira Leite
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Candice Beatriz Treter Gonçalves
Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Carla de Agostino Biella
Farmacêutica Bioquímica
Ministério da Saúde

Clarice Alegre Petramale
Médica
Ministério da Saúde

Flávia Cristina Ribeiro Salomon
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Heber Dobis Bernard
Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ivan Ricardo Zimmermann
Farmacêutico Bioquímico
Ministério da Saúde

José Miguel do Nascimento Júnior
Farmacêutico
Ministério da Saúde

Júlia Souza Vidal
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Karine Medeiros Amaral
Farmacêutica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Keyla Antunes Kikushi Câmara
Terapeuta Ocupacional
Ministério da Saúde

Leonardo Maurício Diniz
Médico
Universidade Federal de Minas Gerais

Luciana Costa Xavier
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Maria Angélica Pires Ferreira
Médica
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Maria Inez Pordeus Gadelha
Médica
Ministério da Saúde

Mileine Mosca
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Patricia Sampaio Chueiri
Médica
Ministério da Saúde

Paulo Dornelles Picon
Médico
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Raphael Igor da Silva Correa Dias
Farmacêutico
Ministério da Saúde

Ricardo de March Ronsoni
Farmacêutico
Bioquímico
Ministério da Saúde

Roberto Eduardo Schneiders
Farmacêutico
Bioquímico
Ministério da Saúde

Roberto Tykanori Kinoshita
Médico
Ministério da Saúde

Rodrigo Fernandes Alexandre
Farmacêutico
Ministério da Saúde

Tacila Pires Mega
Farmacêutica
Ministério da Saúde

Vania Cristina Canuto Santos
Economista
Ministério da Saúde

CONSULTORES

Andresa Lima Melo
Médica Hematologista - Hospital Universitário de Brasília/UnB

Antônio Luiz Pinho Ribeiro
Médico Cardiologista - Universidade Federal de Minas Gerais

Beatriz Antunes de Mattos
Médica
Especialista em Pneumologia e Medicina Interna pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Bárbara Corrêa Krug
Farmacêutica pela UFRGS
Especialista em Administração Hospitalar pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Candice Beatriz Treter Gonçalves
Farmacêutica pela PUCRS
Especialista em Farmácia em Oncologia
Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Carlos Fernando de Magalhães Francesconi
Médico Gastroenterologista
Doutor em Gastroenterologia pela UFRGS
Professor Associado do Departamento de Medicina Interna da UFRGS
Chefe do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – RS (HCPA)

Carolina da Fonte Pithan
Médica Hematologista e Hemoterapeuta do HCPA e Hospital Pompéia de Caxias do Sul

Charles Lubianca Kohem
Médico Reumatologista
Mestre e Doutor em Medicina pela UFRGS
Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da UFRGS

Claiton Viegas Brenol
Médico Reumatologista
Mestre e Doutor pela UFRGS
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS
Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina/ UFRGS
Responsável técnico pelo Centro de Referência em Imunobiológicos do serviço de reumatologia do HCPA / Secretaria Estadual da Saúde do RS

Clarisse Lobo
Médica Hematologista - Hemorio/Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro

Fernando Eugênio dos Santos Cruz Filho
Médico Cardiologista e Eletrofisiologista - Instituto Nacional de Cardiologia/MS

Gabriela Maldonado
Médica Dermatologista
Mestre em Ciências Médicas pela UFRGS

Giovana Gomes Ribeiro
Médica Reumatologista
Doutora em Medicina pela USP

Guilherme Becker Sander
Médico Gastroenterologista
Mestre e Doutor em Gastroenterologia pela UFRGS

Heber Dobis Bernarde
Farmacêutico pela Universidade Positivo
Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde pelo IECS - Argentina
Consultor DAF/SCTIE-MS

Hugo Goulart de Oliveira
Médico Pneumologista
Professor adjunto do Departamento de Medicina Interna da UFRGS
Mestre e Doutor em Pneumologia pela UFRGS

Ida Vanessa Doederlein Schwartz
Médica Geneticista
Mestre em Genética e Biologia Molecular pela UFRGS
Doutora em Ciências: Genética pela UFRGS
Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRGS

Ione Maria Melo Fonseca
Médica Pediatra
Coordenação-Geral de Saúde da Criança e Aleitamento Materno - CGSCAM/DAPES/SAS/MS

Ivan Ricardo Zimmermann
Farmacêutico Bioquímico pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)
Especialista em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela USP
Doutorando em Ciências da Saúde pela UnB
Analista Técnico de Políticas Sociais – Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE-MS)

Jefferson Gomes Fernandes
Médico Neurologista
Mestre em Ciências Biológicas
Doutor em Medicina pela UFRGS
Superintendente de Educação e Ciências do HAOC
Coordenador Acadêmico e Professor da Fundação Getulio Vargas-RJ

João Carlos Tavares Brenol
Médico Reumatologista
Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS
Professor Associado da Faculdade de Medicina da UFRGS
Professor e Orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFRGS

Karine Medeiros Amaral
Farmacêutica pela UFRGS
Mestre em Ciências Farmacêuticas pela UFRGS
Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS

Lúcia Mariano da Rocha Silla
Médica Hematologista
Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS
Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da UFRGS
Professora do Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas da UFRGS
Coordenadora do Centro de Tecnologia Celular do RS

Lúcia Miranda Monteiro dos Santos
Médica Anestesista
Mestre em Neurociências
Chefe do Serviço de Tratamento de Dor e Medicina Paliativa do HCPA

Luciana Costa Xavier
Farmacêutica pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Especialista em Gerenciamento de Projetos pela FGV
Especializanda em Avaliação em Saúde pela ESNP/Fiocruz
Analista Técnica de Políticas Sociais - DAF/SCTIE-MS

Luis Fernando da Silva Bouzas
Médico Especialista em transplantes de células-tronco hematopoéticas - Instituto Nacional de Câncer/MS

Luiz Roberto de Fraga Brusch
Médico Reumatologista
Consultor Técnico da Secretaria Estadual de Saúde -RS
Consultor em Reumatologia do Ministério da Saúde

Maria Angélica Pires Ferreira
Médica Pneumologista
Doutora em Pneumologia pela UFRGS
Médica da Comissão de Medicamentos do HCPA
Membro do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS

Marisa Santos
Médica Infectologista e Epidemiologista - Instituto Nacional de Cardiologia

Mileine Mosca
Farmacêutica pela UNIVILLE
Especializanda em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela USP
Consultora Técnica do DAF/SCTIE-MS

Odirlei André Monticielo
Médico Reumatologista
Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS
Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da UFRGS
Professor Colaborador do Programa de Pós-Graduação em Medicina da UFRGS

Otávio Berwanger da Silva
Médico
Doutor e Pós-Doutor em Epidemiologia pela UFRGS
Diretor do Instituto de Ensino e Pesquisa do HCor
Professor Colaborador da UFRGS

Paulo Dornelles Picon
Médico Internista
Mestre e Doutor em Cardiologia pela UFRGS
Professor Associado da
Faculdade de Medicina - UFRGS
Professor Titular da Faculdade de Medicina - Universidade de Passo Fundo/RS

Paulo Silva Belmonte Abreu
Médico Psiquiatra
Professor Associado Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da UFRGS
Mestre em Health Sciences pela the Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA
Doutor em Clínica Médica pela UFRGS
Chefe do Departamento
de Psiquiatria da UFRGS
Coordenador do Ambulatório de Esquizofrenia do HCPA

Paulo Vicente Bonilha Almeida
Médico Pediatra
Coordenador-Geral de Saúde da Criança e Aleitamento Materno - CGSCAM/DAPES/SAS/MS

Pedro Renato Chocair
Médico Nefrologista
Médico Assistente da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
Diretor Clínico do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Pedro Schestatsky
Médico Neurologista
Mestre em Medicina: Ciências
Médicas pela UFRGS
Doutor em Medicina: Ciências Médicas
pela UFRGS/Universidade de Barcelona
Pós-Doutor pela Universidade de Harward
Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina/UFRGS

Rafael Chakr
Médico Reumatologista
Mestre pela UFRGS
Doutor e Pós-Doutorando pela UFRGS

Rafael Henrique Candiago
Médico Psiquiatra
Mestre e Doutor em Ciências Médicas:
Psiquiatria – UFRGS

Renan Rangel Bonamigo
Médico Dermatologista
Professor Associado da Universidade Federal de Ciências da Saúde de POA
Dermatologista da Secretaria Estadual da Saúde do RS
Mestre e Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS

Renato George Eick
Médico Nefrologista
Médico do HCPA
Chefe do Serviço de Nefrologia do Hospital Moinhos de Vento e Instituto de Cardiologia - POA/RS

Ricardo de March Ronsoni
Farmacêutico Bioquímico pela UFSC
Especialista em Economia e Avaliação de Tecnologias em Saúde pela USP
Mestre em Saúde Pública pela ENSP/Fiocruz

Robert J. Adams
Médico
Professor de Neurociências - Medical University of South Carolina - EUA

Roberto Eduardo Schneiders
Farmacêutico Bioquímico pela UFSC
Especialista em Saúde Pública pela UFSC
Especialista em Avaliação de Tecnologias em Saúde pelo IECS-Argentina
Mestre em Ciências da Saúde pela UnB
Analista Técnico de Políticas Sociais - DAF/SCTIE-MS

Rodolfo D. Cançado
Médico Hematologista da Santa Casa de São Paulo

Rodrigo Lindenmeyer
Médico Oftalmologista
Mestre em Medicina pela UFRGS
Chefe do Setor de Glaucoma do HCPA – UFRGS

Roseli Calil
Médica Pediatra
Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher -CAISM/UNICAMP

Salo Buksman
Médico Geriatra

Chefe da Área de Medicina Interna do Instituto Nacional
de Traumatologia e Ortopedia - RJ
Especialista em Geriatria titulado pela SBGG/AMB

Stéfano Milano
Médico Oftalmologista

Viviane de Barros Bittencourt
Médica Nefrologista Pediátrica
Médica do Serviço de Nefrologia Pediátrica - Hospital
da Criança Santo Antônio - Porto Alegre
Mestre em Pediatria - UFRGS

Tabela de uso de medicamentos

Anexo I

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia; Via	Data de início	Data de fim	Prescrito?	Para qual finalidade?	Observações
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		
					☐ não ☐ sim		

TABELA DE EVENTOS ADVERSOS

Anexo II

Data da Entrevista	Evento adverso	*Intensidade	♠ Conduta

Carta modelo

Anexo III

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) medicamentos(s) _____ para:

☐ avaliação sobre os eventos adversos apresentados:

_____

_____

☐ avaliação das seguintes alterações dos exames laboratoriais:

_____

_____

☐ outro:

_____

_____

A próxima dispensação do(s) medicamento(s) _____ dependerá de seu parecer favorável à continuidade do tratamento.

Atenciosamente,

_____
Assinatura e carimbo do farmacêutico responsável

Carta do Médico para o Farmacêutico

Data: ___/___ /____
Prezado Farmacêutico(a)_____

As manifestações clínicas, as alterações dos exames laboratoriais e/ou outras considerações acima descritas foram por mim avaliadas.
Segue resposta:

_____

_____

_____

_____

Conduta:

☐ Autorizo a continuidade do tratamento.
☐ Não autorizo a continuidade do tratamento.

Atenciosamente,

_____
Assinatura e carimbo do médico responsável

Ficha de registro de evolução farmacêutica

Anexo IV

Nome do paciente: _____

Médico assistente: _____

Farmacêutico responsável: _____

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

Anexo V

Medicamento _____

	1° mês	2° mês	3° mês	4° mês	5° mês	6° mês	7° mês	8º °mês	9° mês	10° mês	11° mês	12° mês
Data dispensação												
Lote/Validade												
Dose prescrita												
Quantidade dispensada												
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)												
Farmacêutico responsável												
Observações												

Este livro foi produzido em dezembro de 2014.
Foi utilizado no revestimento da capa dura papel couchê 150g/m^2;
na guarda papel couchê fosco 225g/m^2; e, no miolo, papel couchê fosco 115g/m^2.
Revisão da linguagem e padronização técnica:
Officium - Assessoria, Seleção e Habilitação Ltda.
Produção eletrônica e editoração gráfica: Laura Camilo (gerada em Adobe Illustrator CC
e Adobe InDesign CC nos tipos arial, arial Bold e arial italic).
Impressão e acabamento: Leograf Gráfica e Editora, São Paulo - SP

ISBN 978-885-334-2207-0

PROADI SUS
Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde

DISQUE SAÚDE
136
Ouvidoria Geral do SUS.
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde
do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

Hospital Alemão OSWALDO CRUZ | SUSTENTABILIDADE SOCIAL
PROJETOS PARA O DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS

SUS

Ministério da **Saúde**

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA