

# ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

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



## 1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

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

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

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

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

Foi utilizado o livro UpToDate, disponível em [www.uptodateonline.com](http://www.uptodateonline.com), versão 17.3, consultado em 24/11/2009.

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

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

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

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

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

## 2 INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AA é realizado pela associação dos seguintes achados: pancitopenia no sangue periférico (hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> e neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup>), baixa contagem de reticulócitos (abaixo do limite considerado normal pelo método) e medula óssea hipocelular à biópsia, com diminuição de todos os elementos hematopoiéticos e seus precursores, na ausência de células estranhas à medula óssea, fibrose ou hematófagocitose.(4)

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

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

- Moderada: medula óssea com menos de 30% de celularidade e presença de pelo menos citopenia em duas séries (hemoglobina menor de 10 g/dL, plaquetas abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> ou neutrófilos abaixo de 1.500/mm<sup>3</sup>), com ausência de pancitopenia grave (definida pela presença de no mínimo dois dos três seguintes critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>, neutrometria abaixo de 500/mm<sup>3</sup> e plaquetometria abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>);
- Grave: medula óssea com menos de 25% de celularidade, ou com menos de 50% de celularidade e em que menos de 30% das células são precursores hematopoiéticos, e presença de no mínimo dois dos três critérios: contagens de reticulócitos abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>, neutrometria abaixo de 500/mm<sup>3</sup> e plaquetometria abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup>. O número de neutrófilos ao diagnóstico menor do que 200/mm<sup>3</sup> caracteriza a AA como muito grave.

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

## 5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

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

## 6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

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

## 7 CASOS ESPECIAIS

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

## 8 TRATAMENTO

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

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



### **Tratamento de suporte**

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

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

### **Transplante de células-tronco hematopoiéticas – TCTH**

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

### **Tratamento imunossupressor**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 8.1 FÁRMACOS

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

## 8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

### Imunoglobulina antitímócito (GAT)

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

### Ciclosporina

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

### Prednisona

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



### 8.3 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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

### 8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

## 9 MONITORIZAÇÃO

### Resposta ao tratamento(4-7)

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

#### Para resposta da doença grave e muito grave:

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

#### Para resposta da doença moderada:

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

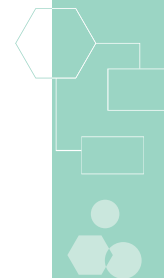
### Monitorização dos eventos adversos

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

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

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

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



## 10 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

## 11 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

## 12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

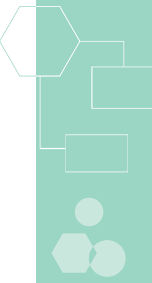
1. Shadduck R. Aplastic Anemia. Williams Hematology. 7th ed2007. p. 375-90.
2. Young N. Aplastic Anemia. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th ed2005. p. 359-84.
3. Brodsky R. Acquired Aplastic Anemia. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed2004. p. 1185-95.
4. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J,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



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



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



## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE CICLOSPORINA

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

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

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

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

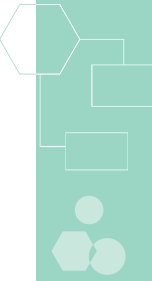
Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso do medicamento:

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

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

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

( ) Sim      ( ) Não



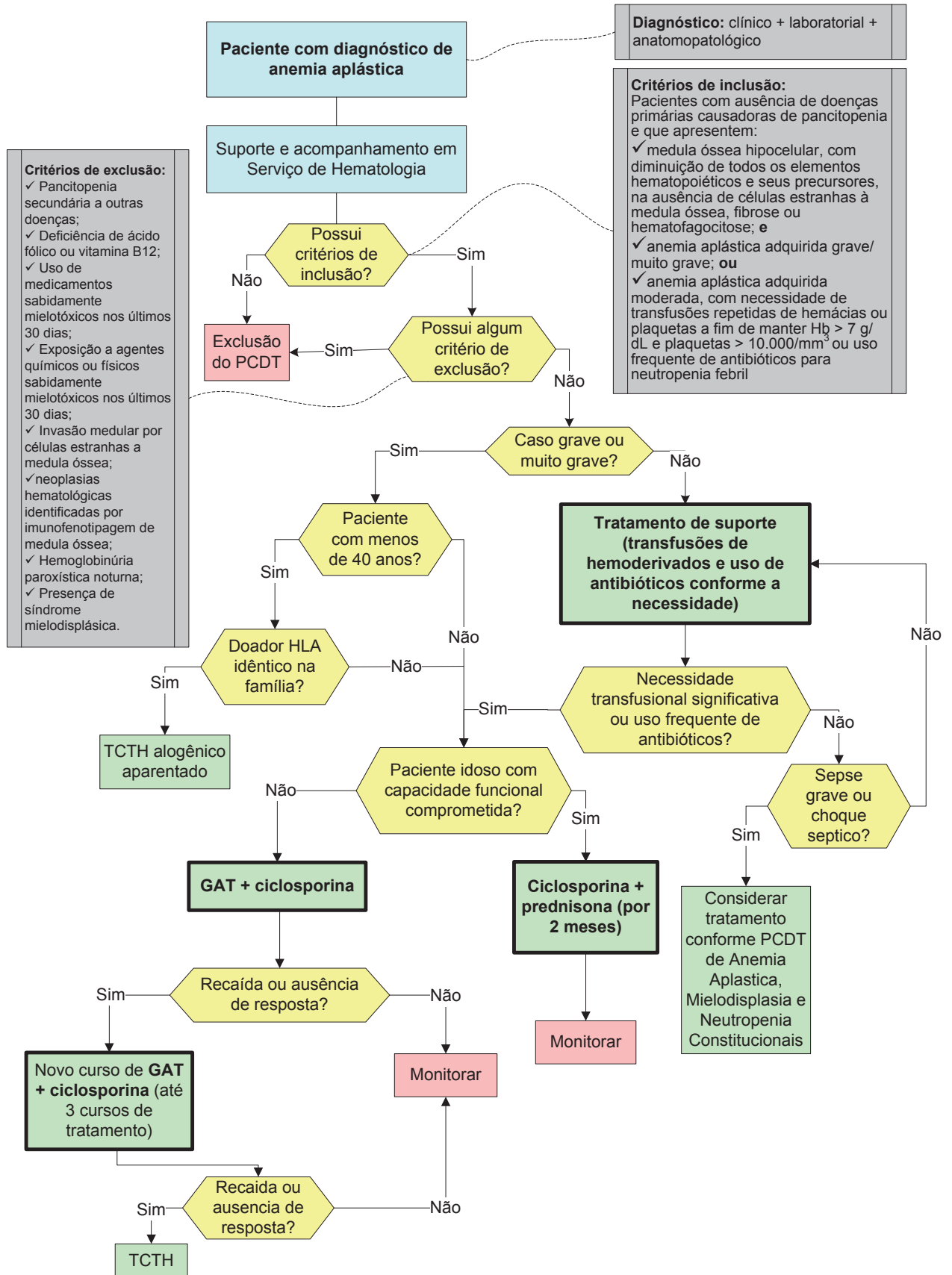
Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

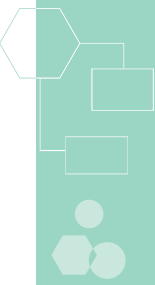
**Observação:** Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

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

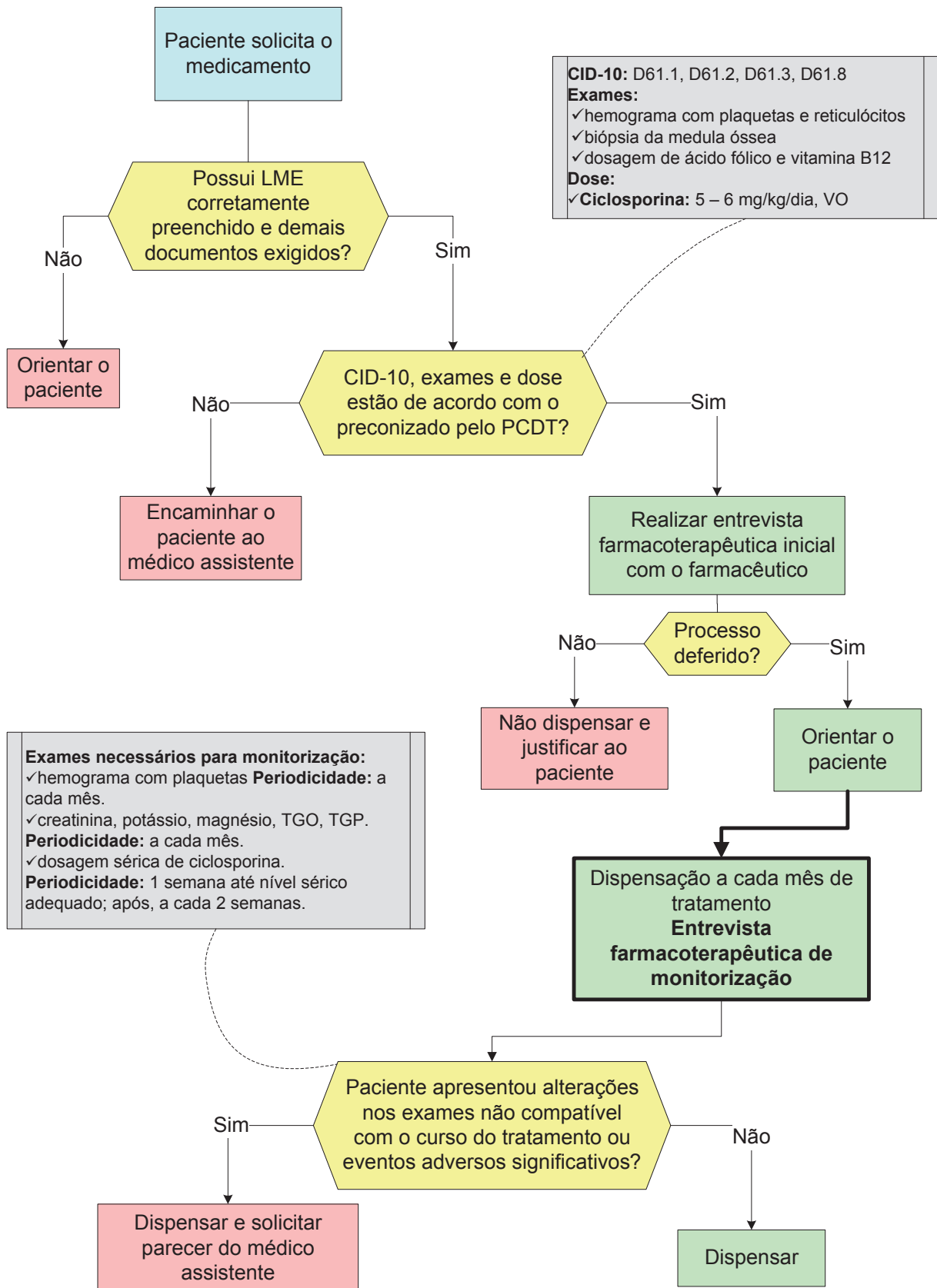


# FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA

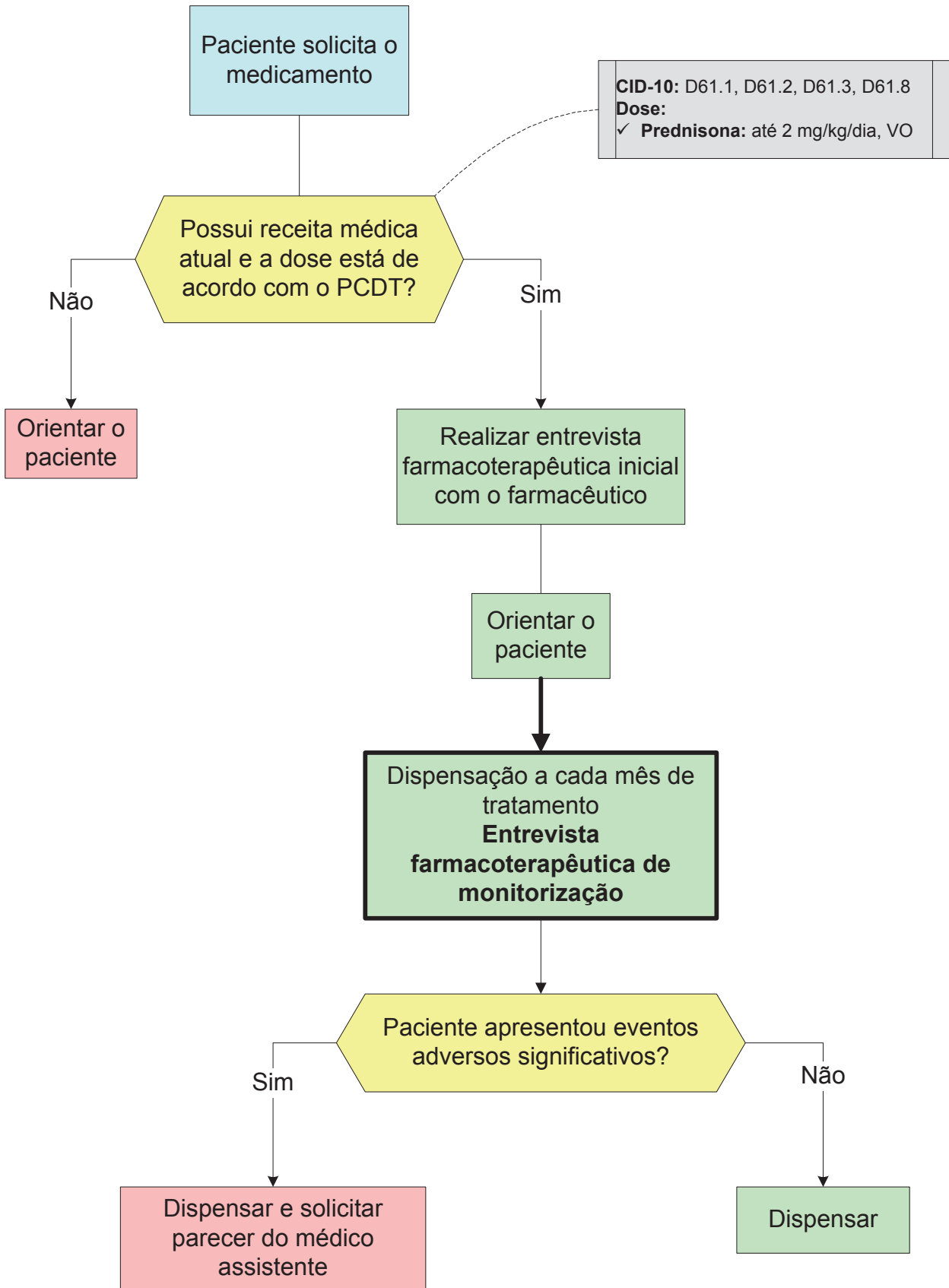


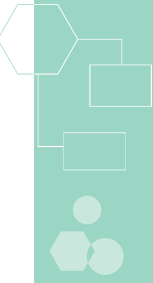


**FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE CICLOSPORINA  
ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA**



# FLUXOGRAMA DE DISPENSAÇÃO DE PREDNISONA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA





**FICHA FARMACOTERAPÊUTICA**  
**ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA**

**1 DADOS DO PACIENTE**

Nome: \_\_\_\_\_

CNS: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_ Sexo:  F  M

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

Médico assistente: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_

Telefones: \_\_\_\_\_

Nome do cuidador: \_\_\_\_\_

Cartão Nacional de Saúde: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

**2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA**

2.1 Qual a classificação da doença?

moderada

grave

2.2 Qual a causa da doença?

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

infecções ativas

neoplasias hematológicas

invasão medular por neoplasias não hematológicas

doenças sistêmicas (como as colagenoses)

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

outro \_\_\_\_\_

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

2.4 Possui outras doenças diagnosticadas?

não

sim → Quais? \_\_\_\_\_

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

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



2.6 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

não

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

### 3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

#### Para ciclosporina

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

\* periodicidade a critério médico

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

\* periodicidade a critério médico

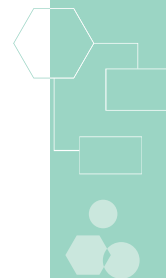
#### Para prednisona

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

3.1 Apresentou alterações significativas nos exames laboratoriais?

não → Dispensar

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



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

não → Dispensar

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

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

não → Dispensar

sim → Passar para a pergunta 3.4

3.4 Evento adverso necessita de avaliação do médico assistente?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar o paciente ao médico assistente

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

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

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

## **1 DOENÇA**

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

## **2 MEDICAMENTO**

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

## **3 GUARDA DO MEDICAMENTO**

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

## **4 ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO**

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

## **5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS**

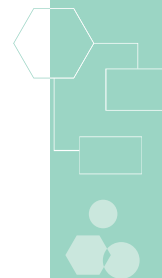
- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor de cabeça, náuseas, vômitos, diarreia, queda de cabelo, perda de apetite, reações alérgicas, febre, calafrios, falta de ar, entre outras.
- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas,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

## **6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS**

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

## **7 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO**

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



## **8 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES**

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

## **9 RENOVAÇÃO DA CONTINUIDADE DO TRATAMENTO**

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

## **10 EM CASO DE DÚVIDAS**

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

## **11 OUTRAS INFORMAÇÕES**

---

---

---

---

---

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

## GRUPO TÉCNICO

**Ana Claudia Sayeg Freire Murahovschi**

Fisioterapeuta  
Ministério da Saúde

**Andry Fiterman Costa**

Médico  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Bárbara Corrêa Krug**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Beatriz Antunes de Mattos**

Médica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Candice Beatriz Treter Gonçalves**

Farmacêutica  
Consultora do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Clarice Alegre Petramale**

Médica  
Ministério da Saúde

**Gabriela Vilela de Brito**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Heber Dobis Bernarde**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Ivan Ricardo Zimmermann**

Farmacêutico  
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

**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

**Paulo Dornelles Picon**

Médico  
Consultor do Hospital Alemão Oswaldo Cruz

**Priscila Gebrim Louly**

Farmacêutica  
Ministério da Saúde

**Ricardo de March Ronsoni**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Roberto Eduardo Schneiders**

Farmacêutico Bioquímico  
Ministério da Saúde

**Rodrigo Fernandes Alexandre**

Farmacêutico  
Ministério da Saúde

**Vania Cristina Canuto Santos**

Economista  
Ministério da Saúde